



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2019

Thèse N°: 36

DENGUE D'IMPORTATION AU MAROC

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2019

PAR

Madame Boutaina ED-DUKAR
Née le 11 Juillet 1994 à Tétouan

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Aedes; Fièvre; Hémorragie; Prophylaxie; Vecteur

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Houssain TLIGUI

Professeur de Parasitologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1-ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du
CEDOC+Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS -Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hôp. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie *Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*

Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie

Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Decembre 2006

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale Dir. Hôp.Av.Marrakech

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSSM

Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***

Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

**Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie

Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *

Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Géynecologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

AVRIL 2014

Pr. ZALAGH Mohammed

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

* *Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines



Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance... Aussi, c'est tout simplement que Je dédie ce travail :

A DIEU,

Le tout puissant, le clément et le miséricorde Dieu, gloire à lui ; et à Mahomet que la paix et le salut éternel soit sur lui et ses disciples. Merci, de m'avoir donné la vie, la santé, et l'inspiration nécessaire pour mener à bien ce travail.

À Mes Chers Parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A Mes Chers et Adorables Frères et Sœurs

Hikmat, la prunelle de mes yeux, Loubna, la douce, au cœur si grand, Hajar l'aimable, Mohsine le généreux, Youssef mon petit frère que j'adore, Mohamed, Monia, Redouan, Younes que j'aime profondément.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

À Mes Chers Petits Neveux

Amine, Ayman, Akram, Majd, Adam

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur.

Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

A Mon Grand Père

Qui m'a accompagné par ses prières, puisse Dieu lui prêter longue vie et bcp de santé et de bonheur dans les deux vies.

***A La Mémoire De Mes Grand-Meres ,
Mon Grand Père et Ma sœur Hayat***

J'aurais tant aimé que vous soyez présents.

Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde

***À Mes Chers Oncles , Tantes , Leurs
Epoux ET Epouses***

A Mes Chers Cousins Cousines

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

*A mes meilleures amies : Chahboune Manal , El bay Nahla ,
Tijani Safae , Bargattou Loubna , Saghir Sanae , Arif Naima
, Bellamine Ihssane , Bahma fatima .*

*je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer
mon affection et mes pensées , vous êtes pour moi des sœurs et des amies
sur qui je peux compter .*

*En témoignage de l'amitié qui nous unis et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passé ensemble , je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur , je vous aime .*



Remerciements

A notre maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur Mimoun ZOUHDI
Professeur de Microbiologie

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse .

Votre parcours professionnel , Votre compétence incontestable , votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect .

Permettez-nous Cher Maitre de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude .

A notre maitre et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Yassine Sekhsokh
Professeur de Microbiologie

Il nous est impossible de dire en quelque mots ce que nous vous devons.

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail et d'accepter de le diriger. Ceci est le fruit de vos efforts. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, Malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, Votre amabilité, votre disponibilité en votre gentillesse méritent toute admiration .

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Houssaine Tligui

Professeur de parasitologie

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail .

C'est avec sincérité que nous exprimons notre admiration pour le professeur , Mais aussi pour l'homme que vous êtes

Veillez trouver dans ce travail , Cher maitre , l'expression de notre estime et de notre gratitude .

A notre maître et juge de thèse

Madame le Professeur Saida Tellal

Professeur de Biochimie

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail .

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines qui font de vous une grande professeur .

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude .



***Liste
des abréviations***

Abréviations et sigles

Ac	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
Ag	: Antigène
Ag NS1	: Antigène Non Structurale 1
ALAT	: Aspartate aminotransférase
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament
ARN	: Acide ribonucléique
ASAT	: Alanine Aminotransférase
CE	: Conformité Européenne
CRP	: Protéine C-réactive
CVITD	: Centre de Virologie , Des Maladies Infectieuses et Tropicales
DENV	: Dengue virus
DF	: Dengue fébrile
DH	: Dengue hémorragique
DHF	: Dengue hémorragique fébrile
DSS	: Dengue Syndrome Schok
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
HAS	: Haute autorité de la santé
IFN γ	: Interféron gamma
IgA	: Immunoglobulines A
IgG	: Immunoglobulines G
IgM	: Immunoglobulines M
IHA	: Inhibition de l'hémagglutination

LAV	: Lutte Anti-Vectorielle
NC	: Non codantes
NFS	: Numération formule sanguine
NP	: Nucléoprotéine
NS1	: Non structurale protéine
OMS	: Organisation Mondiale de Santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PE	: Protéine d'enveloppe
PFU	: Plaque Forming Unit
PM	: Protéine de membrane
PNS	: Non Structurale Protéine
PPAV	: Protection Personnelle Anti-Vectorielle
PrM	: Protéine Pré-membranaire
RE	: Réticulum Endoplasmique
RT-PCR	: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SAGE	: Groupe Consultatif Stratégique d'Experts
SIDA	: Syndrome d'Immunodéficience acquise
TA	: Tension Artérielle
TNF α	: Facteur de Nécrose Tumorale alpha
VIH	: Virus de l'Immunodéficience humaine
%	: Pourcentage
<	: Inférieur
>	: Supérieur
°	: Degré



*Liste
des illustrations*

Liste des figures

Figure 1: Représentation schématique du virus de la dengue avec ses principaux composants structuraux	9
Figure 2: Moustique <i>Aedes albopictus</i> « tigre »	13
Figure 3: Représentation de la dynamique de la transmission interhumaine faisant intervenir un vecteur	15
Figure 4: Schéma représentatif de la répartition géographique de la dengue	19
Figure 5: Nombre annuel moyen de cas de dengue (DF) et de dengue hémorragique (DH) signalés à l'OMS et dans les pays déclarant la dengue, 1955-2007	20
Figure 6: Pathogénèse de la dengue sévère , Vue d'ensemble schématique du cycle de vie du virus de la dengue dans une cellule de mammifère	24
Figure 7: Classification suggérée des cas de dengue et niveaux de gravité	31
Figure 8: Schéma représentatif des modes de transmission de la dengue à l'homme	33
Figure 9: Cinétique de la virémie, de l'antigénémie NS1 et des AC <i>anti-DENV</i> lors d'une infection primaire par le <i>DENV</i>	47
Figure 10: Cinétique de la virémie, de l'antigénémie NS1 et des Ac <i>anti-DENV</i> lors d'une infection secondaire par le <i>DENV</i>	48
Figure 11: Comparaison des tests de diagnostic en fonction de leur accessibilité et de leur confiance	49
Figure 12: Mesures de protection personnelle anti-vectorielle	57
Figure 13: Mesures de protection personnelle anti-vectorielle	58
Figure 14: Photo représentatif de l'appareil ABI7500	65

Liste des tableaux

Tableau I: Protéines du virus de la dengue et leurs fonctions10

Tableau II: Tests de recherche de l'AgNS1 disposant du marquage CE (ANSM 2010).....44



Sommaire

Partie 1 : Partie Théorique

Introduction	1
I. Définition	4
II. Historique	6
III. Epidémiologie	8
1. Agent pathogène	8
1.1. Virus	11
1.2. Virion	11
1.3. Protéines structurales	11
1.4. Protéines non structurales	11
1.5. Acides nucléiques	12
2. Vecteur	12
3. Modes de Transmission	14
4. Facteurs favorisants	16
4.1. Facteurs qui contribuent	16
4.2. Extension de villes	16
4.3. Augmentation des échanges de biens et de personnes.....	16
4.4. Difficultés pour mener des actions de lutte anti vectorielle adaptées et efficace.....	16
5. Hôte	16
6. Répartition Géographique	17
6.1. Incidence de la dengue	17
6.2.Expansion des épidémies	18

IV. Physiopathologie	23
1. Infection primaire	25
1.1. Induction de facteurs hôtes proviraux et inhibition de facteurs hôtes antiviraux par le biais de	25
2. Infection secondaire	25
2.1. Infection renforcée par des anticorps dépend de	25
2.2. Phagocytose médiée par les facteurs récepteurs	26
3. Mécanismes physiopathologiques communes entre l' infection primaire et secondaire .	26
3.1. Replication virale , assemblage et sortie	26
3.2. Fuite plasmatique	26
V. Etude clinique	29
1. Incubation	29
2. Classification de manifestations cliniques	30
3. Formes particulières	34
4. Groupes à risque	35
5. Dengue et grossesse	35
6. Dengue et nouveau-né	35
VI. Diagnostic biologique	37
1. Arguments biologiques d'orientation	37
1.1. Numération de la formule sanguine	37
1.2. Bilan hépatique	37
1.3. Facteurs de coagulation	38
2. Diagnostic direct	38
2.1. Prélèvement	38

2.2. Isolement du virus par culture	39
2.3. Biologie moléculaire	39
2.3.1. Reverse transcription polymerase chain reaction	40
2.3.2. Reverse transcription polymerase chain reaction en temps réel	40
2.4. Recherche de l'antigène non structurale 1	42
3. Diagnostic indirect sérologique	45
4. Intérêt du sérotypage	49
5. la relation entre la spécificité et l'accessibilité des méthodes de diagnostic	49
VII. Traitement	52
VIII. Prophylaxie	54
1. Vaccination	54
1.1. Résultats des essais cliniques	54
1.2. Efficacité du vaccin	54
1.3. Recommandations particulières	55
1.3.1. Recommandations de l'Organisation mondiale de santé concernant le Dengvaxia®	55
2. Lutte Anti-Vectorielle	56
IX. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des maladies à transmission vectorielle	60
1. Recommandations du pharmacien d'officine en générale	60
2. Recommandations en cas de séjour en zone à risque de maladie(s) vectorielle(s) grave(s)	60
3. Recommandation du pharmacien d'officine dans la prise en charge des maladies vectorielles en cas d'épidémie	61

Partie 2 : Partie pratique	62
Introduction	63
I. Matériel et méthodes	65
II. Observation	67
1. Observation concernant le premier cas	67
1.1. Motifs d'hospitalisation	67
1.2. Histoire de la maladie	67
1.3. Antécédents	67
1.4. Habitus	67
1.5. Examen clinique	68
1.6. Examens paracliniques	68
1.7. Evolution dans le service	68
1.8. Traitement de sortie	69
1.9. Conclusion	69
2. Observation concernant le 2ème cas	69
2.1. Motifs d'hospitalisation	69
2.2. Histoire de la maladie	69
2.3. Antécédents	70
2.4. Examen cliniques	70
2.5. Examens paracliniques	70
III. Discussion	72
Conclusion	74
Résumés	76
Références	80



Partie 1 :
Partie Théorique



Les maladies à transmission vectorielle représentent 17% de la charge mondiale estimée des maladies infectieuses. Le paludisme est celle qui fait le plus de victimes, avec, selon les estimations, 627 000 décès en 2012.

En revanche, celle qui se propage le plus rapidement dans le monde est la dengue, dont l'incidence a été multipliée par 30 au cours des 50 dernières années. C'est une maladie fébrile qui touche les nourrissons, les enfants en bas âge et les adultes. Sa forme hémorragique est une complication potentiellement mortelle.

Ce genre de maladies s'étendent à travers des vecteurs qui sont des organismes responsables de la transmission des agents pathogènes ou des parasites d'un sujet (ou d'un animal) infecté à un autre, causant de graves maladies dans les populations humaines. On les trouve généralement dans les régions tropicales et sous tropicales et là où l'accès à l'eau potable et aux systèmes d'assainissement pose problème.

Le pharmacien d'officine est un acteur de santé publique souvent au premier rang lors d'une demande de conseils à l'occasion d'un voyage pour éloigner les insectes potentiellement vecteurs de maladies, ou même lors d'une demande de conseils pour éloigner les insectes nuisants. Sa position de professionnel de santé de proximité lui confère un rôle important d'information de la population vis-à-vis de la protection contre les arthropodes hématophages, et notamment les moustiques.

Afin de contribuer à l'évaluation du risque d'importation, nous avons cherché à documenter le nombre de cas importés de dengue, ainsi que leurs principales caractéristiques.

L'objectif de ce travail est la connaissance de la dengue et sa problématique en tant que maladie vectorielle (vecteurs, installation, épidémiologie, dispositifs de surveillance) dans un premier temps, comprendre le mécanisme physiopathologique de virus et arriver à savoir les symptômes cliniques, ainsi que les principaux techniques utilisés au diagnostic dans un second temps, la notion de prophylaxie sera détaillé. La dernière partie s'attachera à répertorier les conseils que le pharmacien doit dispenser aux patients pour prendre les mesures de protection nécessaires concernant les maladies à transmission vectorielles d'une manière générale d'un part , et l'orientation correcte qui doit être suivi en cas d'apparition des symptômes cliniques d'autre part .



I. Définition :

La dengue est une des maladies à transmission vectorielle qui progresse le plus rapidement dans le monde [1]. Depuis une trentaine d'années, on observe une extension importante et continue de la répartition géographique et du nombre de cas annuels de dengue. La maladie est désormais endémique dans plus de 100 pays et les deux cinquièmes de la population mondiale (2,5 milliards de personnes) sont exposés [2].

On décrit des épidémies dues vraisemblablement à la dengue depuis le 17^e siècle, notamment aux Antilles [3]. Le virus de la dengue a été isolé dans les années 1940.

La maladie se définit, comme un syndrome fébrile bénin avec exanthème, arthralgies, myalgies, dont l'évolution est favorable et qui sévit dans les régions tropicales et méditerranéennes. Parfois des manifestations hémorragiques à type de pétéchies, épistaxis, gingivorragies, ménorragies émaillent l'évolution de la maladie. La notion de bénignité de la dengue était telle que, pour les médecins de l'époque, l'amalgame était souvent fait avec les autres exanthèmes fébriles bénins. La dengue, au même titre que la grippe ou les diarrhées, s'intégrait dans les incidents mineurs de l'acclimatation à la vie tropicale [4].

Les virus responsables de la dengue appartiennent au groupe des *arbovirus*, une entité de classement qui réunit des virus transmis par des arthropodes aux vertébrés (de l'anglais *Arthropod Borne Virus*, soit « virus portés par des arthropodes »). Ces *arbovirus* sont transmis à l'homme, ou aux vertébrés domestiques et sauvages, principalement par des insectes piqueurs hématophages (moustiques, phlébotomes) ou des tiques.

Le virus de la dengue appartient du point de vue taxonomique au genre *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae*. Ce groupe héberge d'importants virus pathogènes pour l'homme comme le virus de la fièvre jaune, le virus West Nile ou celui de l'encéphalite japonaise [5].

Le risque d'introduction de la dengue dans les zones géographiques aujourd'hui indemnes dépend, d'une part, du risque d'introduction du virus par l'arrivée de personnes virémiques et, d'autre part, du risque de transmission par des moustiques compétents et capables (densité, anthropophilie, longévité adaptée) dans des conditions climatiques favorables.



II. Historique :

C'est à la fin du **18e** siècle que les premières épidémies de dengue ont été rapportées .

En **1779** , d'abord au Caire puis à Philadelphie en **1780** . Ce furent ensuite les Amériques, l'Europe du sud (Athènes), l'Asie, l'Australie, les Caraïbes, les îles du Pacifique et de l'Océan Indien, qui furent le siège d'épidémies aux 19e et 20e siècles [1, 6, 7].

Le mot "dengue" vient du langage africain swahili (**KIDENGUA PEPO**) décrivant les crampes douloureuses caractérisant la maladie. Affublée de noms divers ("**pantomima**" en espagnol, "**breakbone fever**" aux Amériques, "**dengoso**" au Portugal, ou encore "**denguero**" en Espagne ou "**dandy fever**" en Angleterre) .

En **1869** , la maladie est inscrite sous le nom que nous lui connaissons actuellement à la nomenclature du Royal College des médecins de Londres [7].

En **1953** , La forme hémorragique fut reconnue pour la première fois en tant que maladie nouvelle aux Philippines (fièvre hémorragique des Philippines) et en Thaïlande en **1958** (fièvre hémorragique de Thaïlande). Ces flambées provoquèrent une certaine panique en raison de leur nouveauté. L'agent causal fut identifié deux ans plus tard [1, 7] . A la dengue classique bénigne, bien connue auparavant s'opposèrent alors la dengue hémorragique et la dengue avec syndrome de choc.

Ces deux dernières entités, bien que reconnues après la seconde guerre mondiale, avaient cependant déjà été observées antérieurement lors d'épidémies mortelles au Queensland (**1897**), dans le sud des Etats-Unis (**1922**) et en Grèce (**1928**) notamment, sans être rattachées à la dengue [1, 6].



Epidémiologie

III. Epidémiologie :

1. Agent pathogène :

La maladie est causée par l'un des 4 sérotypes de virus de la dengue les plus répandus chez l'homme (*DEN-1* à *DEN-4*), un *flavivirus* endémo-épidémique dans les régions intertropicales d'Asie du sud et du Sud-est, d'Amérique et des Caraïbes, d'Afrique et du Pacifique.

Comme les autres *flavivirus*, le virus de la dengue est un virus fragile qui résiste pendant un temps limité hors de son hôte, des conditions physico-chimiques étant requises pour sa survie, comme l'équilibre ionique ou la température. Le virus ne peut survivre et se multiplier qu'avec l'aide des cellules permissives (cibles) de son hôte vertébré (primate) ou arthropode (moustique). Pour sa survie dans la nature, le virus de la dengue doit, comme les autres virus, passer par un cycle de multiplication qui nécessite une cellule hôte et entraîne une cascade d'événements depuis son entrée dans la cellule jusqu'à la libération de particules virales nouvelles. L'ensemble des protéines structurales et non structurales (de type enzymatique) et propres au virion servira à ce phénomène qui constitue le cycle de réplication du virus dans la cellule hôte [9].

- *Les flavivirus* sont des virus sphériques de type enveloppé. Ils sont constitués d'un noyau, la nucléoprotéine (NP) et d'une membrane lipo-protéinique. La NP contient l'acide nucléique porteur du génome viral intimement lié à une protéine de capsid. Elle renferme le matériel génomique nécessaire à la survie (la réplication) du virus dans les cellules hôtes ; elle possède aussi des sites antigéniques à l'origine de la production chez l'hôte d'anticorps non neutralisants, anticorps les plus efficaces pour inactiver ou détruire le virion (cf. plus bas tableau I). L'enveloppe lipo-protéinique comprend une couche lipidique bi-moléculaire de polarité hydrophobe tournée vers l'intérieur, ainsi que des protéines (M, E) qui traversent cette membrane et sont appelées pour cette raison protéines membranaires (cf. ci-après figure 1).

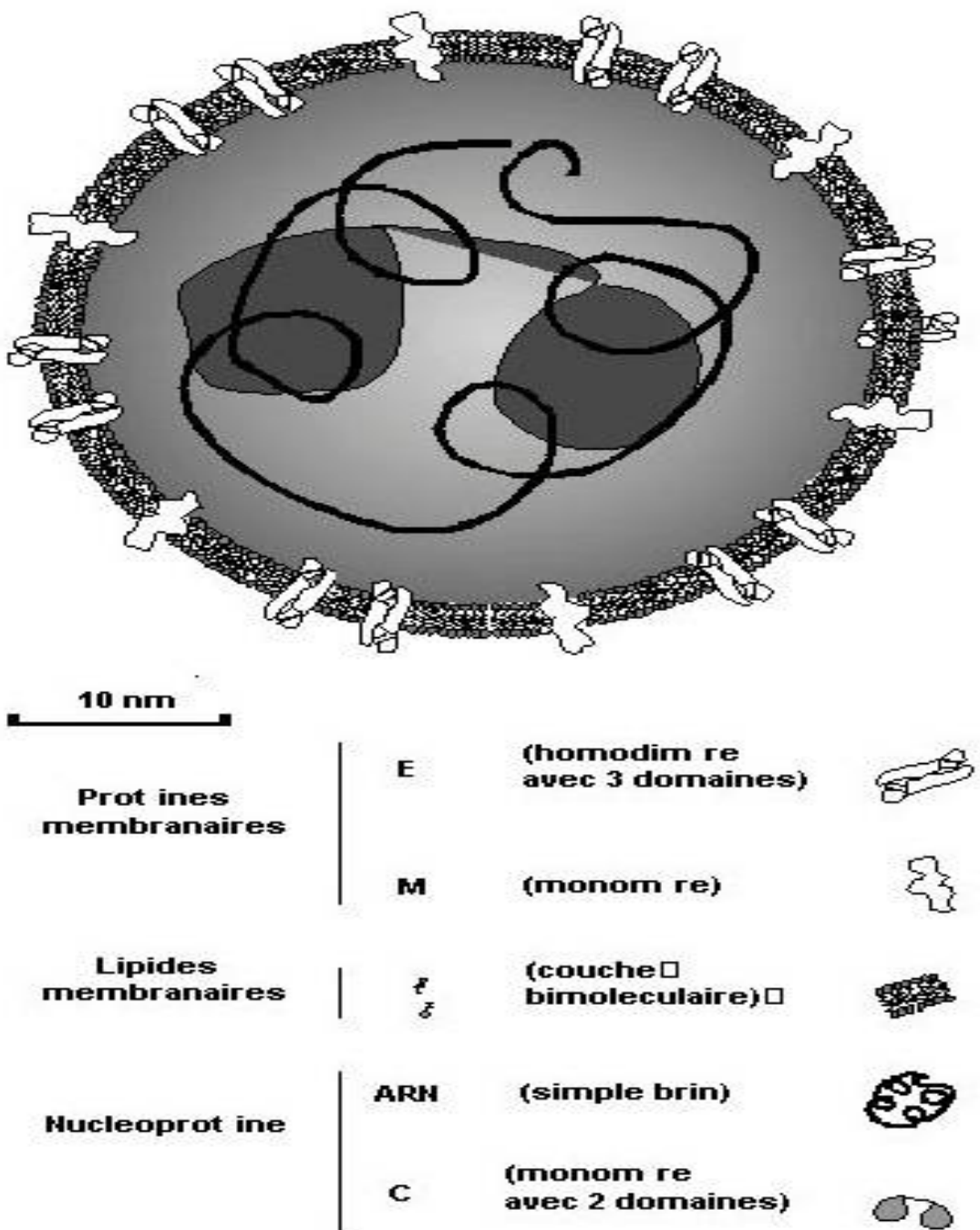


Figure 1: Représentation schématique du virus de la dengue avec ses principaux composants structuraux [9].

Tableau I: Protéines du virus de la dengue et leurs fonctions [9] .

Protéine	Polyprotéine	Fonction	Immunogénicité
Capside	Ci	Précurseur de Cv	Immunogénique mais pas d'Ac neutralisant
	Cv	Assemblage de la nucléocapside	
Membrane	Pr M	Dans le virion immature précurseur de M Associé à la protéine E	Ac protecteurs neutralisants
	M	Participe à la fusion du virion avec la cellule	
Enveloppe	E	Protéine majeure de surface du virion Infectivité (neurovirulence) Récepteur Hémagglutinine Fusion Assemblage du virion (+ M)	Anticorps neutralisants majeurs
Protéines non structurales de type 1	NS1	Glycoprotéines En surface de la cellule hôte ou dans le compartiment extracellulaire Maturation du virion (?) Réplication (?)	Production d'anticorps fixant le complément
Protéines non structurales de type 2 et 4	NS2A	Petite taille	?
	NS2 B	Protéase qui intervient dans le clivage de NS1 et de NS2 B-NS3 Activité conformationnelle protéasique du complexe NS2 B-NS3 ? interaction dans le complexe NS3-NS5 ?	
Protéines non structurales de type 3	NS3 + NS2 B	Protéase	?
	NS3	Hélicase Capping et méthylation de l'ARN viral (?) Régulation de la réplication de l'ARN ?	
Protéines non structurales de type 5	NS5	ARN Polymérase ARN dépendante Métyltransférase (ARN capping) (?) avec NS3	Anticorps anti ARN- Poly-ARN dépendante

Le virus ainsi constitué présente sur sa surface des sites de reconnaissance relatifs aux protéines membranaires qui lui permettent des interactions avec les cellules hôtes ; la présentation de ses sites antigéniques entraînera en particulier la production d'anticorps par les cellules compétentes de l'hôte.

1.1. Le virus :

Du point de vue conceptuel, ce terme désigne le virus dans son ensemble en y incluant ses caractéristiques taxonomiques et écologiques. On peut ici distinguer quatre sérotypes qui sont désignés par *dengue 1 (DEN-1)*, *dengue 2 (DEN-2)*, *dengue 3 (DEN-3)* et *dengue 4 (DEN-4)*, lesquels constituent des types ou sous-espèces du virus de la dengue. Ces sérotypes sont antigéniquement proches mais distincts, et ils se définissent en particulier par l'induction chez l'hôte d'anticorps neutralisants dirigés contre des épitopes spécifiques de chaque sérotype. Ces sérotypes sont aussi génétiquement clairement identifiables.

1.2. Le virion :

On considère sous ce terme la particule virale physique avec ses différents composants : protéines structurales (protéines d'enveloppe et nucléoprotéines) et protéines non structurales (protéines enzymatiques par exemple).

1.3. Les protéines structurales.

Il existe quatre protéines majeures de ce type, la protéine de capsid (codée par le gène C), la protéine pré-membranaire (gène PrM) qui est aussi le précurseur de la protéine de membrane (M) et de la protéine d'enveloppe (E).

1.4. Les protéines non structurales (NS).

Ces protéines sont codées par différents gènes (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B et NS5) qui donnent des polypeptides actifs directement ou après clivage en sous-unités protéiques, chacune de ces unités ayant une fonction différente, de type enzymatique en général. Les fonctions de ces protéines et leur rôle dans les mécanismes d'infection ne sont encore que partiellement connus .

1.5. Acides nucléiques.

Les *virus* de la dengue possèdent un simple brin (une seule molécule d'ARN (acide ribonucléique, ARN), positif et infectieux ; cet ARN est dit « infectieux » dans la mesure où le génome est de type ARN « messenger » (positif) et peut directement entraîner dans la cellule hôte la polymérisation des acides aminés codés par le génome et nécessaires à la réplication du virus. La taille de la molécule d'ARN dépasse 11×10^3 paires de bases, avec une variabilité de quelques dizaines de paires selon le sérotype. Le génome se divise en deux régions codantes contiguës, avec un sens de lecture initialisé à partir de son extrémité 5' ; pour un quart du génome, il code pour les protéines de structure. En continuité, vient la région qui occupe les trois quarts du génome et qui code pour les protéines NS. Cette région codante est flanquée à ses deux extrémités par deux séquences non codantes (NC), soit 5'NC et 3'NC, qui sont aussi variables dans leur taille, leur fonction (encore peu connue) et leur appartenance à un groupe taxonomique de *flavivirus*.

Il faut en pratique retenir de la structure et de la fonctionnalité du virus de la dengue une organisation génomique relativement simple, commune aux quatre sérotypes et aussi en grande partie avec d'autres *flavivirus*. Cette organisation favoriserait, entre souches de dengue différentes, des recombinaisons génomiques dont les conséquences infectieuses sont encore à l'étude, mais pourraient représenter un facteur d'évolution et /ou de risque d'apparition de souche d'un nouveau type (le putatif type « *DEN5* »). Les différentes protéines virales donnent lieu à la production d'anticorps d'importance variée en termes de défense de l'hôte contre l'infection et pour ce qui est de leur utilisation pour le diagnostic (tableau 2) [9] .

2. Vecteur :

Les vecteurs de la dengue sont des moustiques de la famille des Culicidae des *Aedes* du sous-genre *Stegomyia* .

L'Aedes femelle se nourrissant sur un hôte virémique peut retransmettre le virus soit immédiatement si le repas est interrompu, en changeant d'hôte, soit après réplication du virus (en particulier dans les glandes salivaires). Huit à dix jours plus tard et toute sa vie , *l'Aedes* retransmettra le virus [7,8]. Le moustique pique d'avantage en début de soirée ou en fin d'après-midi.

En effet, *Aedes* est attiré par le gaz carbonique et les radiations infrarouges dégagés par le vertébré dont le sang digéré est nécessaire à l'élaboration ovarienne d'une ponte , La capacité de dispersion du moustique est faible (100 à 500 mètres) [11].

Le vecteur primitif est *Aedes albopictus*, cependant c'est *Aedes aegypti*, cosmotropical, remarquablement adapté à l'habitat urbain, qui est le plus répandu et le plus efficace des moustiques vecteurs [4, 10] . D'autres *Aedes* (*A. polynesiensis* notamment) interviennent dans la transmission du virus. Une transmission verticale trans-ovarienne (faible) du virus a été mise en évidence expérimentalement avec tous les sérotypes, de même qu'une transmission vénérienne de *L.A. aegypti* mâle à la femelle [10, 11, 12] . Parmi les *Aedes*, les populations naturelles ne présentent pas toutes la même capacité vectorielle vis-a-vis d'une souche virale donnée. La réceptivité au virus est au moins en partie constitutionnelle: elle dépend en effet de la capacité du virus à envahir l'épithélium intestinal du moustique, véritable barrière, génétiquement contrôlée. Des virémies très élevées sont ainsi nécessaires pour infecter *L.A. aegypti*, ce qui contribue sans nul doute à sélectionner les souches virales à fortes virémies et peut être les plus virulentes [10] .



Figure 2: Moustique *Aedes albopictus* « tigre » [13] .

3. Modes de Transmission :

L'incidence de la dengue croît de façon exponentielle et s'étend désormais aux populations des régions tempérées. Deux milliards de personnes y sont exposées, surtout en zone urbaine. L'incidence annuelle est d'environ 390 millions de personnes infectées [13], dont les trois quarts sont asymptomatiques [14]. La mortalité est estimée à 25 000 décès/an, soit 2 à 10 % des dengues graves (par choc ou hémorragie).

Elle concerne surtout des enfants et dépendante de la facilité de l'accès aux soins [15]. L'immunité acquise par anticorps neutralisants homologues est spécifique d'un sérotype. L'émergence ou la réémergence d'un sérotype n'ayant pas circulé depuis plusieurs années peut être à l'origine d'une épidémie.

Un individu peut contracter plusieurs fois la dengue, puisqu'il peut être infecté par chacun des sérotypes. L'augmentation de l'incidence dans les régions tempérées est due à la conjonction de l'implantation des moustiques vecteurs (*A.albopictus*) et de la présence d'individus virémiques (malades ou porteurs sains) [16].

Il s'agit d'*arbovirus* (*Arthropod Borne Virus*) transmis à l'homme par les moustiques du genre *Aedes*. Quelques cas de transmission transplacentaire responsables de formes abortives ou de dengues néonatales ont été décrits [17, 18] .

Les 4 sérotypes (*Den1*, *Den2*, *Den3*, *Den4*) sont très proches les uns des autres; après infection par l'un d'eux, l'immunité conférée pour ce sérotype est définitive. La protection croisée entre les différents sérotypes est de durée limitée. Dans les régions où circulent plusieurs sérotypes, des réinfections sont donc possibles [19].

La dengue de forme classique et la dengue hémorragique sont provoquées par chacun des quatre types du virus. Aux Caraïbes, la souche "*PortoRico*" du sérotype *Den2* a été associée à la dengue classique, la souche "*Jamaïcaine*" du même sérotype par contre a été associée à la dengue hémorragique [20]. L'isolement de ces 2 variants co-circulants soulève l'hypothèse du contrôle génétique de la virulence. On sait que le taux de variations à l'intérieur d'un même sérotype est de 10 % au plus pour les nucléotides, et de 4 % pour les acides aminés [20].

L'évolution du virus au cours du temps est indéniable, cependant, aucune relation entre la structure moléculaire et la sévérité de la maladie n'a jusqu'à présent été mise en évidence [21].

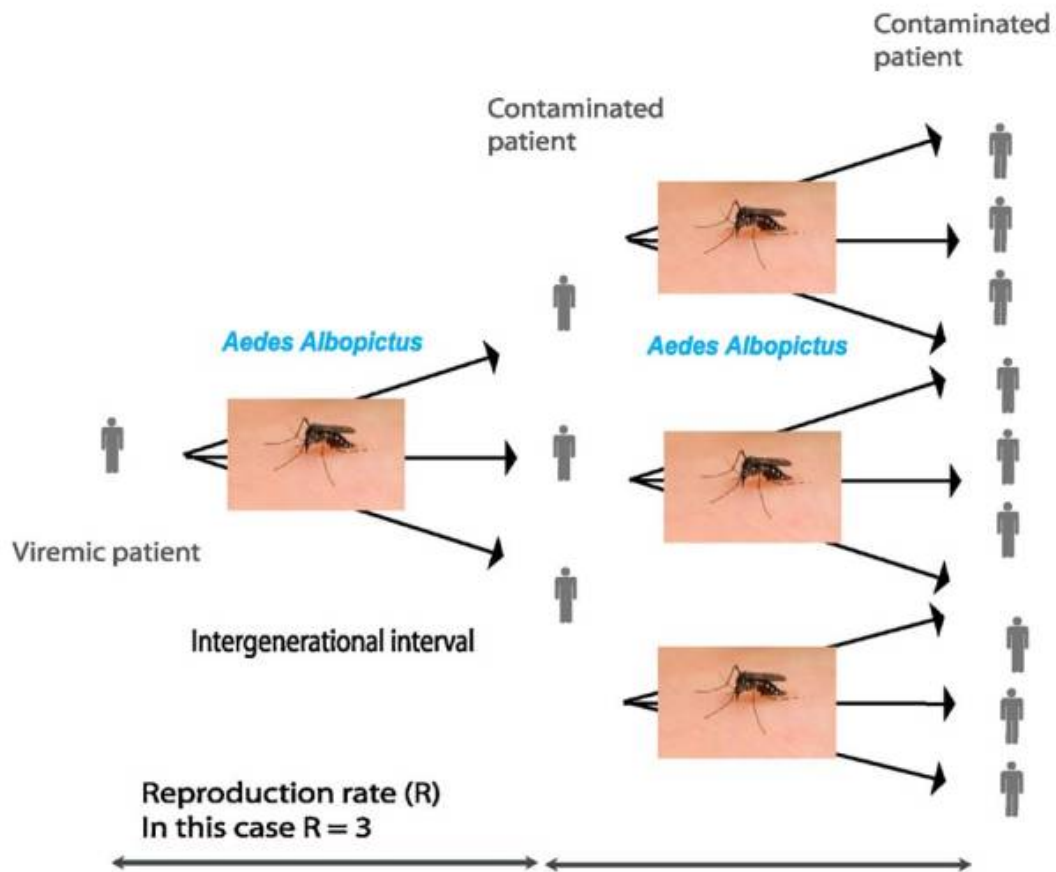


Figure 3: Représentation de la dynamique de la transmission interhumaine faisant intervenir un vecteur [22,23] .

L'homme est le principal réservoir de virus. La dengue est transmise par les moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* . Les *Aedes* sont des moustiques péri-domiciliaires dont les gîtes principaux sont les petites réserves d'eau à proximité des habitations. La femelle se nourrit en début et en fin de journée, tous les 4–5 jours. Elle excrète le virus durant ses quelques semaines de vie et pourrait le transmettre à ses œufs (figure 3) .

4. Facteurs favorisants :

4.1. Plusieurs facteurs y contribuent : L'accroissement démographique considérable dans de nombreux pays tropicaux, conduisant à l'augmentation du nombre de personnes en contact avec le vecteur .

4.2. Extension de villes sans urbanisation organisée, sans assainissement ni traitement des déchets adéquats .

4.3. Augmentation des échanges de biens et de personnes, notamment via le transport aérien, permettant une circulation plus étendue du vecteur et du virus.

4.4. Difficultés pour mener des actions de lutte anti vectorielle adaptées et efficaces [20] .

5. Hôte :

Le réservoir naturel est constitué des populations humaines urbaines d'Asie tropicale. L'homme est par ailleurs le seul disséminateur de virus [10]. Le sujet réceptif est le sujet non-immun. Deux à quinze jours après une piqûre du moustique, il est susceptible de développer la maladie [7].

La dengue affecte les deux sexes. En période endémique, la plupart des adultes autochtones sont immunisés et les cas cliniques s'observent surtout chez l'enfant et l'immigrant récent [17]. Dans les zones où ne sévit qu'un sérotype, l'introduction d'une nouvelle souche est à l'origine d'épidémies [10]. Il existe une association nette entre un bon état nutritionnel chez l'enfant et un risque accru de présenter le syndrome de choc de la dengue [4, 8].

La dengue hémorragique est moins observée chez l'enfant malnutri [24]. Un facteur racial avait été suspecté depuis longtemps. Cela a été confirmé lors de l'épidémie cubaine de 1981, la population noire et mulâtre a en effet été moins atteinte par les formes graves de la dengue que la population blanche [25]. L'absence de répllication d'un virus de la dengue 2 dans les monocytes prélevés chez les sujets noirs de la population cubaine pourrait corroborer ces observations [7]. Un cycle sylvatique faisant intervenir le singe a été démontré en Malaisie et plus récemment en Afrique de l'Ouest [19,25, 27].

Les premiers isolements humains de virus *Den2* contemporains d'une épizootie ont été effectués en 1990 au Sénégal. On estime que les contaminations humaines se sont faites dans le milieu naturel où vivent les *Aedes* vecteurs, par pénétration de l'homme dans ce "milieu sauvage" où les bandes de singes favorisent la dissémination du virus. L'épidémisation puis l'endémisation sont favorisées par les vecteurs dans leur milieu mais le transport du virus dans le village a été effectué par l'hôte humain [27].

6. Répartition Géographique :

6.1. L'incidence de la dengue :

Croît de façon exponentielle et s'étend désormais aux populations des régions tempérées. Deux **milliards** de personnes y sont exposées, surtout en zone urbaine. L'incidence annuelle est d'environ 390 millions de personnes infectées [13], dont les trois quarts sont asymptomatiques [14]. La mortalité est estimée à 25 000 décès/an, soit 2 à 10 % des dengues graves (par choc ou hémorragie).

La maladie avec ses formes graves "nouvelles", ne tarde pas à s'étendre au Sud et au Sud-Est Asiatique . puis, dans les années 60, aux îles du Pacifique et aux Caraïbes. Les années 70 voient l'extension se poursuivre inexorablement : Guyane, Colombie, Cuba. Durant la décennie 80, les Amériques (du Nord, du Sud et Centrale), l'Afrique intertropicale, l'Australie et la Chine sont touchées [26,28] . figure 4 [28].

En une trentaine d'années donc, la dengue a envahi la quasi-totalité du monde tropical et ses formes graves ne sont pas restées confinées au Sud-est Asiatique. On distingue classiquement :

- Des zones endémiques où la transmission des 4 virus a lieu de façon permanente avec recrudescence en saison des pluies : il s'agit du Sud-est Asiatique .
- Des zones épidémiques où un type donné de virus est l'origine d'une vague s'étendant de proche en proche :

Pacifique-Sud, Iles de l'Océan Indien, Côte Orientale de l'Afrique, les Caraïbes . La situation de l'Afrique de l'Ouest où le système de transmission habituel existe (moustiques compétents avec souches virales isolées et individus réceptifs) mais où les cas de dengue sont très rares n'est pas réellement explicitée [10].

6.2.L'expansion des épidémies :

À partir du Sud-Est Asiatique est liée d'une part à l'explosion des moyens de transport (la dissémination du virus est assurée par le voyageur en phase d'incubation), aux capacités vectorielles des moustiques locaux d'autre part, et enfin à la réceptivité de la population [10]. La majoration de l'incidence et de l'aire de répartition de la maladie découle de l'explosion démographique et de la croissance très rapide des villes, concomitantes à la détérioration de l'environnement urbain, qui ont entraîné une augmentation du virus, de l'hôte et du réservoir [4, 19].

La dengue

● Zones à risque

Provenant d'Asie, le moustique sévit dans presque tous les pays tropicaux. 2,5 milliards de personnes exposées dans le monde.

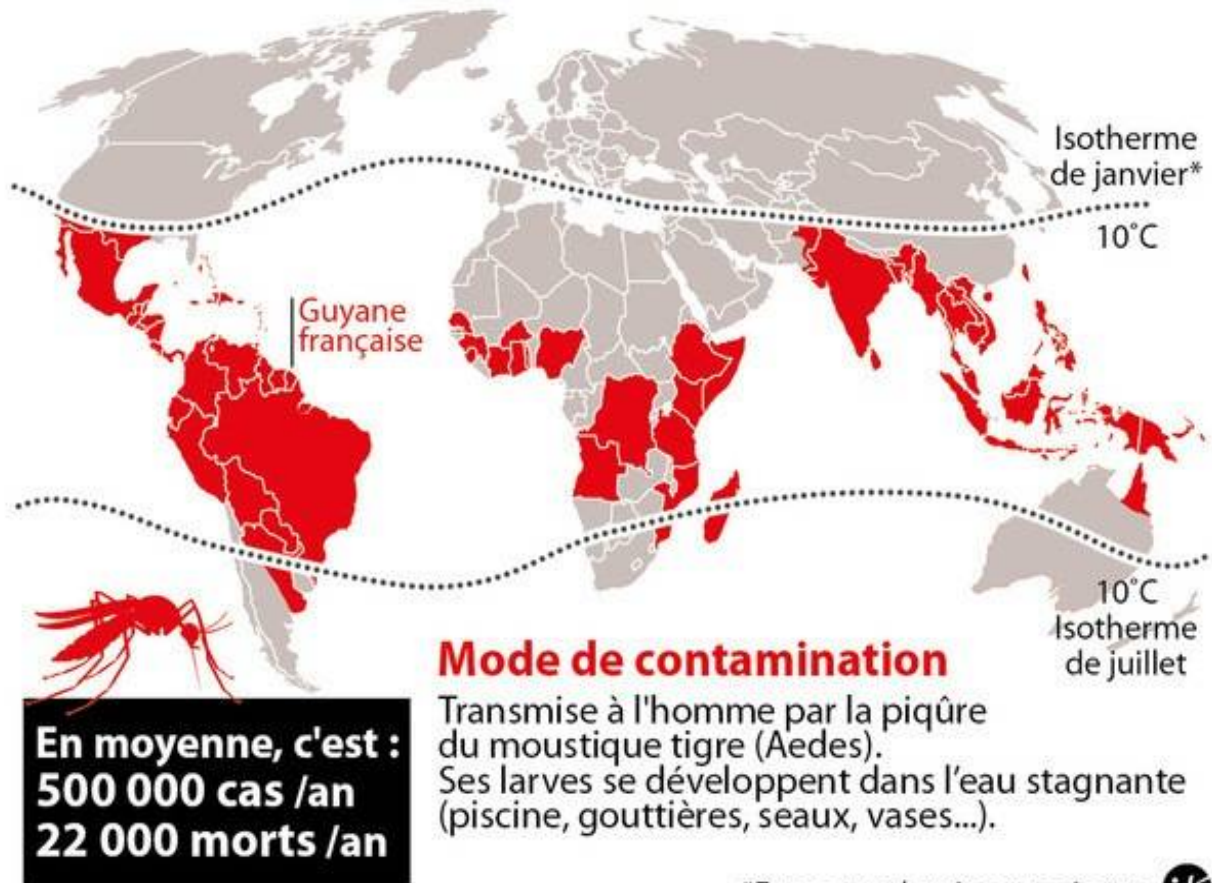
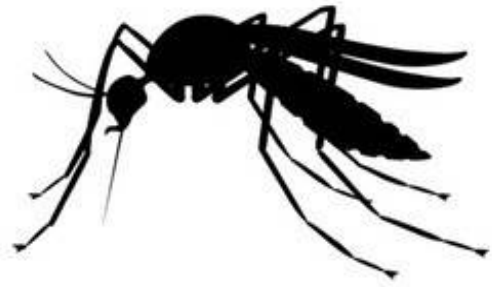


Figure 4: Schéma représentatif de la répartition géographique de la dengue [29].

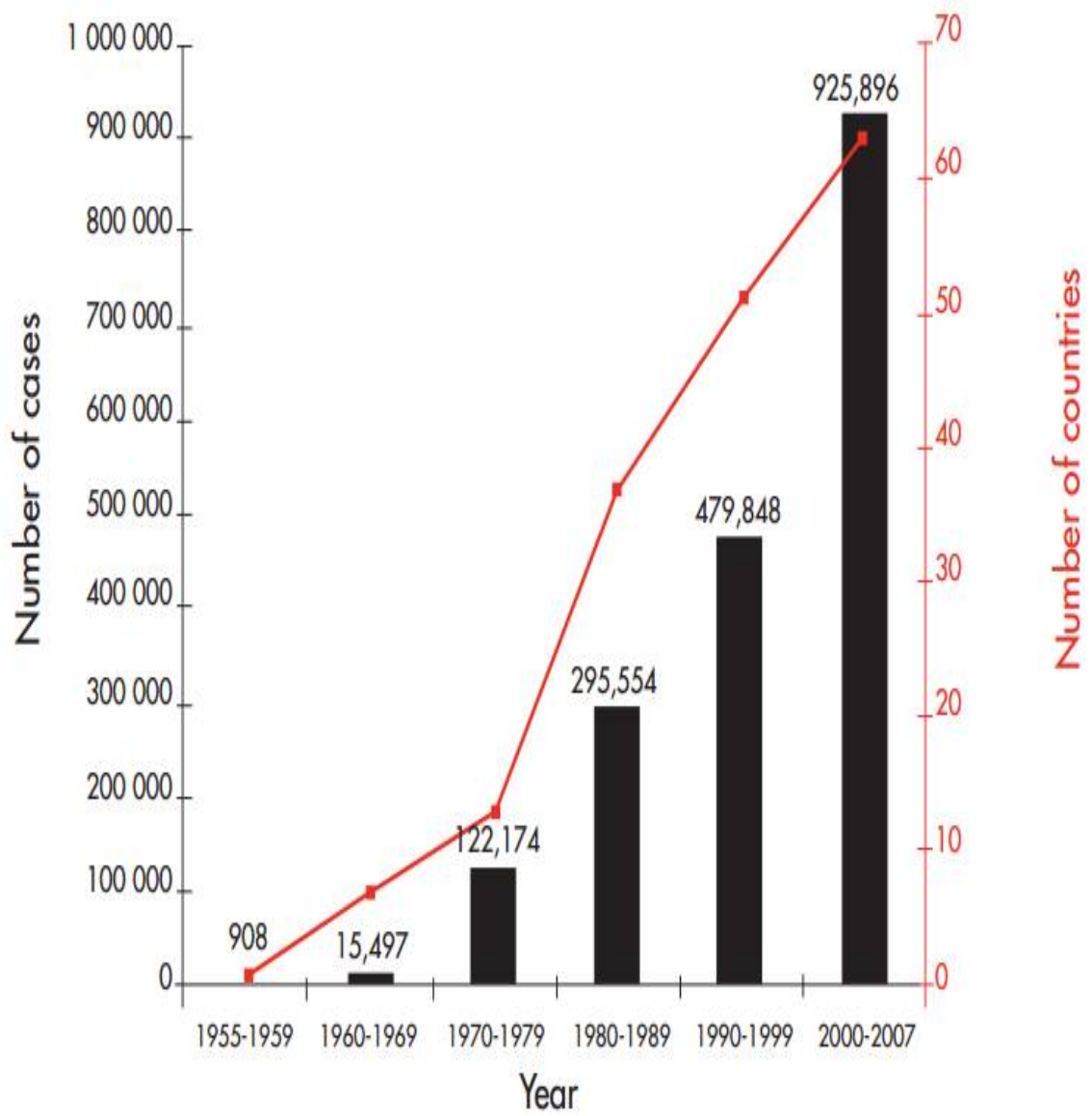


Figure 5: Nombre annuel moyen de cas de dengue (DF) et de dengue hémorragique (DH) signalés à l’OMS et dans les pays déclarant la dengue, 1955-2007 [30] .

Les sections suivantes donnent un aperçu de l'épidémiologie et de la charge de morbidité dans les différentes régions de l'OMS.

Comme le montre la figure 5 , la dengue est actuellement en recrudescence. Les épidémies se sont intensifiées ces dernières années ; épidémies de 2008-2009 en Nouvelle-Calédonie, de 2009 au Cap-Vert, de 2010 aux Antilles françaises, de 2010 aux Comores .

La propagation du virus a lieu dans les pays déjà touchés par la dengue, mais également dans des zones jusque-là indemnes. Ainsi, en 2010, des cas autochtones ont été déclarés en Amérique du Nord (Floride) et également en Europe (deux cas en Croatie et deux en France, à Nice dans les Alpes-Maritimes) . [30] .



Physiopathologie

IV. Physiopathologie :

Chaque sérotype *DENV* possède des antigènes de type et de groupe spécifiques, sachant que l'immunité est spécifique au sérotype ; Une Infection par n'importe quel sérotype produit des anticorps qui confèrent une immunité homologe durable mais ne confère pas de protection contre les autres sérotypes [31,32].

La transmission du *DENV* se fait par piqûre des moustiques : *A.aegypti* et *A. albopictus* [33]. Le virus pénètre dans le sang et se multiplie dans le système réticulo-endothélial, ce qui entraîne une virémie puis il dissémine dans les divers organes internes et dans la peau (figure 6) [34].

La Réponse immunitaire donne lieu à la production d'anticorps, l'élimination du virus dans le sang et la récupération [35].

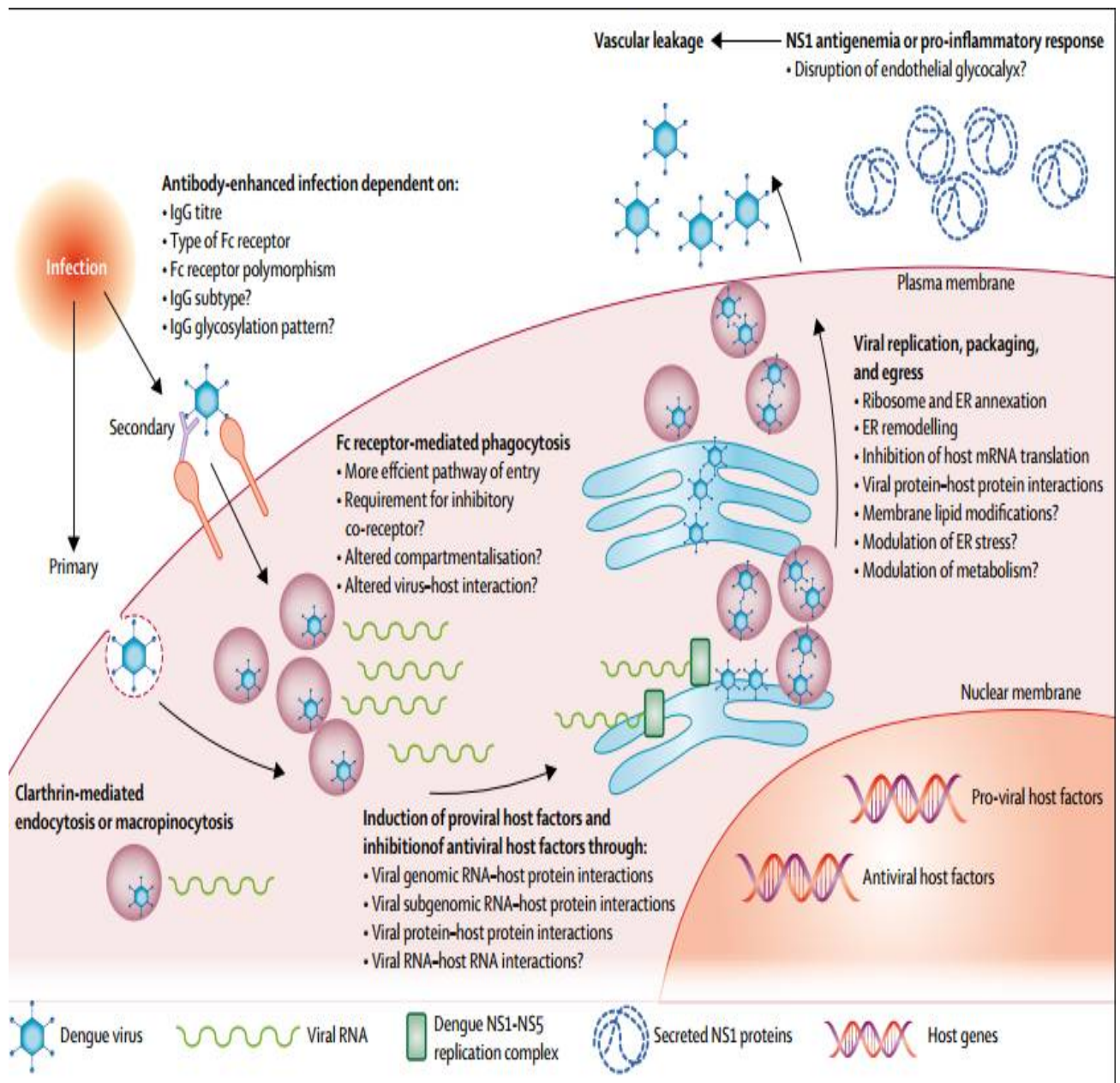


Figure 6: Pathogenèse de la dengue sévère , Vue d'ensemble schématique du cycle de vie du virus de la dengue dans une cellule de mammifère [36,37] .

À son entrée, le virus se décolle pour libérer son génome d'ARN et se réplique dans le cytoplasme. La réplication réussie dépend des interactions multiples entre l'ARN viral et les protéines avec les facteurs de l'hôte .

Les virus nouvellement synthétisés s'assemblent dans le réticulum endoplasmique (RE) et sont transportés par le réseau trans-Golgi pour être libérés des cellules infectées par exocytose. Indiquant des mécanismes supposés ou une implication .

1. l'infection primaire :

L'infection primaire médiée par la clathrine , L'endocytose ou macropinocytose permet :

1.1. l'induction de facteurs hôtes proviraux et inhibition de facteurs hôtes antiviraux par le biais de :

- Interactions génomiques virales ARN-protéine hôte
- Interactions sous-génomiques virales ARN-protéine hôte
- Interactions entre protéines virales et protéines hôtes
- Interactions entre ARN viral et ARN hôte

2. Infection secondaire :

2.1. infection renforcée par des anticorps dépend de :

- Titre en IgG
- Type de récepteur de facteur
- Polymorphisme des récepteurs de facteurs
- Sous-type IgG
- Profil de glycosylation des IgG

2.2. Phagocytose médiée par les facteurs récepteurs :

- Voie d'entrée plus efficace
- Exigence d'un co-récepteur inhibiteur
- Compartimentage altéré
- Interaction virus-hôte altérée

3. Mécanismes physiopathologiques communes entre l' infection primaire et secondaire :

3.1. Replication virale , assemblage et sortie :

- Annexion ribosome et réticulum endoplasmique (RE)
- Remodelage du réticulum endoplasmique
- Inhibition de la traduction de l'ARNm de l'hôte
- Modifications lipidiques de la membrane
- Modulation du stress RE
- Modulation du métabolisme

3.2. Fuite plasmatique :

Antigénémie de NS1 ou bien une réponse pro-inflammatoire : perturbation du glycocalyx endothélial ce qui va provoquer une fuite plasmatique [36,37] .

Une fraction des patients atteints de dengue développe la DHF (dengue hémorragique fébrile) et la DHF / DSS (dengue shock syndrome) ; Les modifications physiopathologiques observées dans la DH / DSS sont :

Des troubles de l'hémostase, notamment une thrombocytopénie, des anomalies du mécanisme de coagulation du sang et une augmentation de la perméabilité vasculaire, entraînant une fuite de plasma, une hémococoncentration, un pouls faible et d'autres signes de choc [38,39].

Plusieurs auteurs ont formulé un certain nombre d'hypothèses pour tenter d'expliquer pourquoi la DHF est présente chez certains individus infectés par la dengue et non chez d'autres. Il s'agit notamment de modifications ou de différences de virulence virale, de l'interaction du *DENV* avec des agents infectieux environnementaux ou autres, de différences de susceptibilité génétique ou d'autres facteurs liés à l'hôte, ainsi que du renforcement immunologique de l'infection par le *DENV* par un anticorps non neutralisant provenant d'une infection antérieure avec un sérotype différent [40]. Bien que des cas de DHF / DSS aient été rapportés chez des individus sans exposition préalable au *DENV*, la grande majorité des cas sont survenus chez des patients infectés de manière séquentielle par au moins deux sérotypes du *DENV* [41]. Les hémorragies dans la DH sont dues à des causes multiples telles que :

La thrombocytopénie, la coagulopathie, la perturbation de la cellule épithéliale et la coagulation intravasculaire disséminée [42]. Dans DHF et DSS, la réponse en anticorps à la première infection virale peut ne pas neutraliser et peut favoriser l'entrée du second virus.

Le sérotype dans les cellules mononuclées [41] , entraînant une activation accrue des compléments et une production rapide de cytokines pro-inflammatoires de type 1, telles que l'IFN- δ et le TNF- α . Ces cytokines affectent directement les cellules endothéliales vasculaires et provoquent des fuites plasmatiques [43].



Etude clinique

V. Etude clinique :

1. Incubation :

La période d'incubation est en général de 5 à 6 jours avec des extrêmes de 3 à 15 jours. L'incubation débute évidemment avec la piqure infestante du moustique. La gravité de l'infection est très variable d'un individu à l'autre allant de formes asymptomatiques, à paucisymptomatiques, aux formes graves. L'état nutritionnel semble jouer un rôle [44].

Les symptômes débutent par une fièvre élevée à plus de 39 °C qui va durer 2 à 7 jours.

Son début brutal est associé à des céphalées rétro-orbitaires souvent très importantes et invalidantes, des courbatures, des arthralgies et une asthénie majeure.

Certains patients présentent une éruption de type maculo-papulaire mais elle est inconstante. Elle épargne le plus souvent le visage et les extrémités. Elle se trouve spécifiquement localisée au niveau du tronc.

Des vomissements sont fréquents . Les manifestations hémorragiques sont à rechercher de façon systématique. Elles se présentent sous la forme de pétéchies, de purpura, de gingivorragies, d'épistaxis ou parfois dans les formes graves, d'hémorragies digestives.

Il s'agit d'un purpura thrombocytopénique. L'hémogramme n'est pas significatif. Il existe par contre une augmentation de l'hématocrite et de la protéinémie qui signe une hémococoncentration. Des différences chimiques et biologiques entre enfants et adultes sont rapportées [45].

Le contexte épidémique fait en général facilement évoquer le diagnostic, dès que les premiers cas ont été identifiés.

D'une manière générale, les autorités sanitaires et les médias font le relais de l'information de l'épidémie en cours et des mesures à prendre.

2. Classification de manifestations cliniques :

Les infections à *DENV* symptomatiques ont été regroupées en fonction de la Directives en 1997 à 3 groupes :

- A. dengue fébrile (DF) .
- B. Dengue hémorragique fébrile (DHF grades 1 et 2) .
- C. Dengue shock syndrome (DSS :Grades DHF 3 et 4) [46].

L'étude internationale de lutte contre la dengue (DENCO) a été conçu pour évaluer les limites perçues des critères dans tous les groupes d'âge en Asie du Sud-est et en Amérique latine pour développer une classification fondée sur des preuves qui refléterait mieux la sévérité clinique [47,48].

Les critères de l'OMS en 2009 ont classé la dengue en fonction de son niveau de gravité, ce qui inclut (figure 7) :

1. Dengue sans signes d'alerte.
2. Dengue avec signes d'alerte (douleur abdominale, vomissements persistants, accumulation de liquide, saignement des muqueuses, léthargie, hypertrophie du foie, augmentation de l'hématocrite avec diminution du nombre de plaquettes).
3. Dengue sévère (dengue avec sévère fuites du plasma , saignements abondants ou insuffisances organiques) [49].

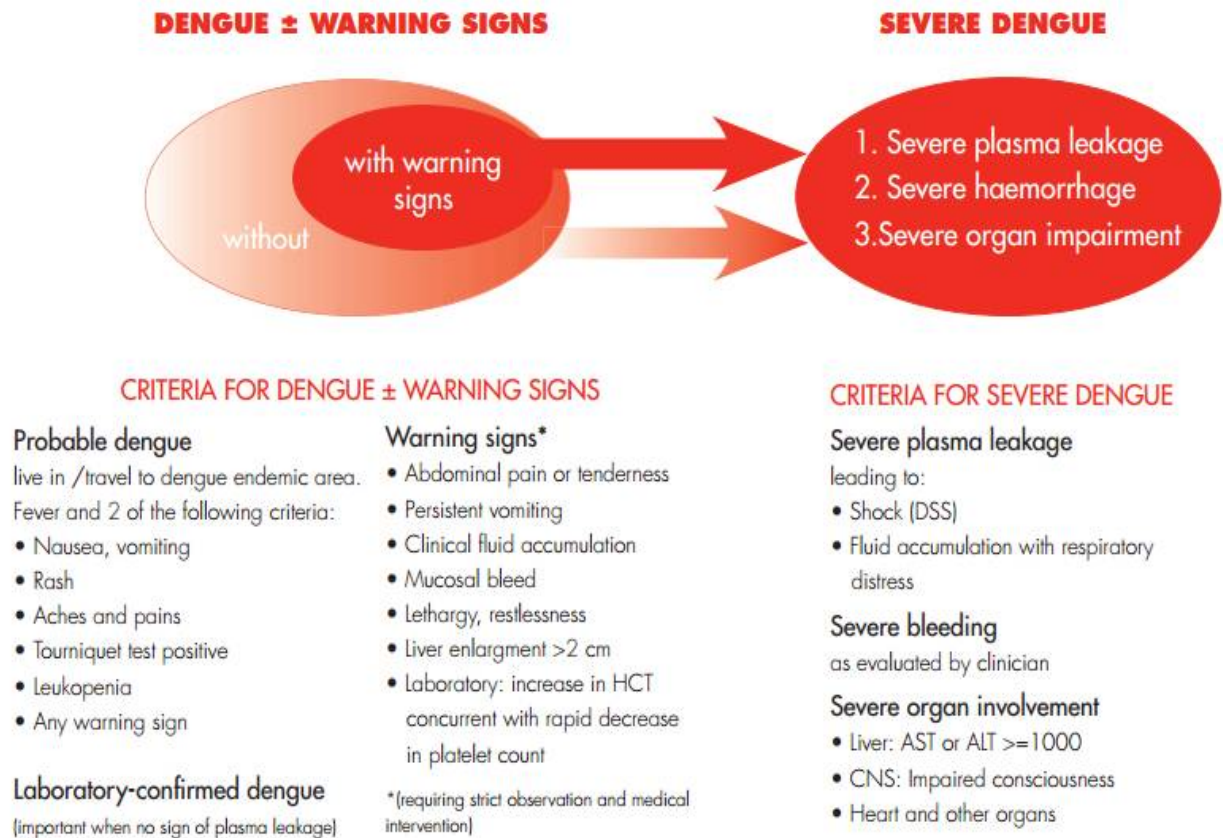


Figure 7: Classification suggérée des cas de dengue et niveaux de gravité [50].

DF : est une maladie fébrile aiguë caractérisée par des céphalées frontales, des douleurs rétro oculaires, des douleurs musculaires et articulaires, des nausées, des vomissements et des éruptions cutanées. La période fébrile et douloureuse de DF dure de 5 à 7 jours et peut laisser le patient fatigué pendant plusieurs jours. Le *DENV* disparaît du sang au bout de 5 jours en moyenne, de même que la fièvre [51].

DH : est définie comme une maladie fébrile aiguë accompagnée de troubles mineurs ou majeurs ; saignements et thrombocytopenie. La maladie débute par une élévation soudaine de la température et d'autres symptômes, ressemblant à la DF. La température est généralement élevée (38–40 ° C) et se poursuit pendant 2 à 7 jours.

DHF : se développe habituellement entre le troisième et le septième jour de la maladie. Hémorragie pétéchiale, peau facilement meurtrie, saignement sous-cutané Aux sites de ponction veineuse, les saignements gingivaux, l'épistaxis et les saignements gastro-intestinaux se manifestant par l'hématémèse et le méléna sont également présents dans de nombreux cas [52, 53].

❖ Il existe maintenant des preuves solides que le syndrome de choc provoqué par la dengue hémorragique résulte des propriétés pathogènes et des dommages directs causés aux cellules endothéliales par la dengue non structurale 1, une protéine virale qui circule à des niveaux élevés pendant la phase aiguë de l'infection par la dengue. En raison de l'augmentation anticorps dépendante, ces taux sont plus élevés lors de la deuxième infection à dengue renforcée que chez celle associée à une dengue primaire concomitante chez les individus séronégatifs [54,55].

❖ DSS est la DHF accompagnée de signes d'insuffisance circulatoire, y compris un pouls étroit et une pression (≤ 20 mmHg), hypotension ou choc [56] , Le foie peut être palpable et tendre; et les enzymes hépatiques légèrement anormales [57] , Quatre signes d'alerte d'un choc imminent sont :

1. Une douleur abdominale intense et soutenue.
2. Vomissements persistants.
3. Agitation ou léthargie .
4. Passage soudain de la fièvre à l'hypothermie avec transpiration et prostration.
(figure 8) .

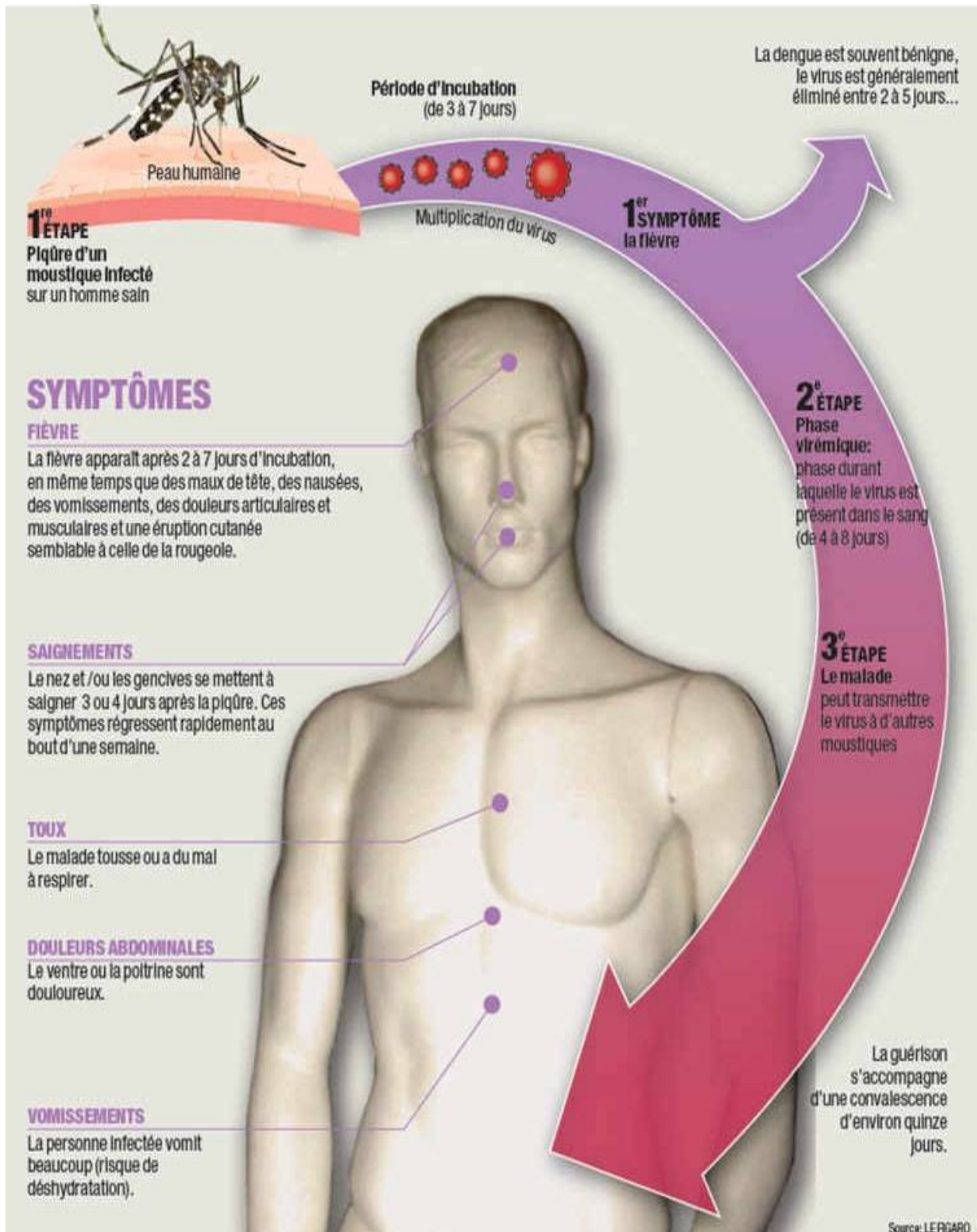


Figure 8: Schéma représentatif des modes de transmission de la dengue à l'homme [58].

Le développement de ces signes, ou des signes d'hypotension, est une indication pour l'hospitalisation et la prise en charge pour prévenir le choc. Le patient peut récupérer rapidement après le remplacement du liquide, mais le choc peut se reproduire pendant une période de perméabilité capillaire excessive [59].

Le pronostic de DHF / DSS dépend de la prévention ou de la reconnaissance précoce et du traitement du choc [60]. Dans les hôpitaux ayant une longue expérience du DSS, le taux de létalité dans la dengue hémorragique peut être aussi bas que 0,2%. Une fois le choc amorcé, le taux de mortalité peut être élevé entre 12 et 44% [61].

3. Formes particulières :

Plus rarement sont signalés des convulsions, des parésies, des altérations de l'état de conscience en relation ou non avec des manifestations hémorragiques.

La prise en charge médicale adaptée dans les pays développés permet une mortalité réduite des formes hémorragiques de l'ordre de 2,5 %, alors qu'elle peut atteindre des taux 10 fois supérieurs dans les pays en voie de développement. Sinon, l'évolution naturelle se fait vers la guérison sans séquelle.

Il faut toutefois noter que l'asthénie peut être prolongée allant jusqu'à environ trois mois, surtout chez l'adulte et en cas de récurrence de dengue, ce que l'auteur a expérimenté. En effet, il existe quatre virus : *Den 1, 2, 3, 4* et il n'existe pas d'immunité croisée entre les différents sérotypes, ce qui explique que l'on peut d'une part présenter plusieurs dengues et que chaque fois, la symptomatologie en est plus grave. Cette aggravation successive n'a pas pour l'instant d'explications clairement établies. En zone d'endémie, les encéphalites posent un problème de diagnostic différentiel avec l'encéphalite japonaise [62].

Des myocardites et des rhabdomyolyses ont aussi été signalées, ainsi que des atteintes hépatiques d'après certains auteurs qui peuvent être facilitées par des infections concomitantes avec des virus hépatotropes [62].

Certaines co-infections n'ont pas fait l'objet de formes aggravées telles une co-infection avec le VIH ou la tuberculose. Le paludisme semble aggraver la thrombopénie et donc le risque hémorragique.

4. Groupes à risque :

Dans les zones d'hyper-endémie, la dengue symptomatique est principalement une maladie des enfants plus âgés et des jeunes adultes, reflétant probablement le moment de l'exposition initiale dans l'enfance. Cependant, le risque de maladie grave ou symptomatique est également élevé chez les nourrissons nés de mères dengue immunes et qui sont exposés pour la première fois au *DENV* à un moment où les anticorps anti-dengue maternels (acquis par voie transplacentaire) diminuent pour atteindre des titres sous-neutralisants [63,64].

Les femmes enceintes constituent un autre groupe à haut risque de contracter une maladie grave, en particulier au cours du troisième trimestre [65, 66] , et la transmission périnatale aux nourrissons est reconnue [67] .

En outre, dans les régions où l'endémicité est relativement faible, les cas cliniques sont plus souvent signalés chez les adultes que chez les enfants, y compris chez les personnes de plus de 60 ans [68]. La fréquence et les caractéristiques des complications observées reflètent la plus grande probabilité de comorbidités sous-jacentes chez ces adultes.

5. Dengue et grossesse :

La dengue peut occasionner des conséquences maternelles notamment à type d'avortement ou d'accouchement prématuré. En période périnatale, les complications hémorragiques de l'accouchement sont classiques, notamment à titre d'hématome rétro-placentaire [69,70].

Deux grandes études épidémiologiques menées au Brésil indiquent que la dengue symptomatique au cours de la grossesse est associée à un risque accru d'accouchement prématuré et mort fœtale, mais pas avec des malformations congénitales ou un faible poids à la naissance [71,72] .

6. Dengue et nouveau-né :

Elle se manifeste chez le nouveau-né par un purpura, une hépatosplénomégalie, une thrombopénie. Il existe, dans la majorité des cas, une défaillance multi-viscérale aboutissant au décès. En cas de guérison, il n'y a apparemment pas de séquelle à 1 an .

Il faut noter que La transmission verticale a été prouvée par la présence d'IgM chez le nouveau-né à la naissance et dans quelques cas documentés par RT-PCR [73,74].



Diagnostic biologique

VI. Diagnostic biologique :

1. Arguments biologiques d'orientation :

1.1. Numération de la formule sanguine :

Le principal examen d'orientation et de suivi est la numération formule sanguine (NFS) qui doit être réalisée le plus tôt possible. Elle met classiquement en évidence :

Une thrombopénie ($< 100\ 000/\mu\text{l}$) : peu corrélée avec l'intensité des signes hémorragiques, elle peut être profonde ; principalement observée entre le 3^e et le 8^e jour après le début des signes cliniques, elle peut être absente, y compris dans les formes graves, donc une numération plaquettaire normale n'exclut pas le diagnostic ; elle peut passer inaperçue si les NFS ne sont pas répétées (au minimum quotidiennement) .

Une leucopénie et une lymphopénie ; une hyper lymphocytose avec présence de lymphocytes « atypiques » est possible et potentiellement responsable d'erreurs diagnostiques.

_ Une augmentation de l'hématocrite ($> 20\%$) : elle résulte de l'hémoconcentration secondaire à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et survient principalement entre le 3^e et le 8^e jour .

_ Une chute rapide des plaquettes associée à une augmentation de l'hématocrite sont des signes évoquant l'évolution vers un syndrome de fuite plasmatique.

1.2. Bilan hépatique :

Les autres perturbations pouvant être observées sont :

_ Des perturbations du bilan hépatique [75] :

– Cytolyse hépatique : augmentation des transaminases, à plus de 10 fois la normale dans 10 % des cas, avec un pic vers le 7/8^e jour et un retour à la normale en 3 semaines ; plus rarement sont rapportées une augmentation des gamma glutamyl transpeptidases (44 %), de la bilirubine (13,5 %) et des phosphatases alcalines (5,5 %) ;

_ Une baisse des immunoglobulines et de l'albumine ;

1.3. Facteurs de coagulation :

_ Des troubles de la coagulation : baisse modérée du taux de prothrombine et augmentation modérée du temps de céphaline activé. Ces perturbations sont d'autant plus informatives en zone d'endémie et surtout en période épidémique. L'association thrombopénie/cytolyse hépatique le sera moins hors zone d'endémie, car elle peut être due à d'autres pathologies infectieuses bactériennes (fièvre Q...) ou virales (hépatites...).

L'association thrombopénie/cytolyse hépatique est classique lors de la leptospirose, un des principaux diagnostics différentiels de la dengue en zone d'endémie (une hyperleucocytose est classiquement associée à la leptospirose). La classification OMS de 2009 prend en compte certains critères biologiques : leucopénie, augmentation de l'hématocrite, thrombopénie et augmentation des transaminases.

En cas de suspicion de dengue, un prélèvement sanguin doit être effectué le plus tôt possible et comporter au minimum un tube à NFS (numération de départ) et un tube sec (examens biochimiques de base). Ces derniers doivent être conservés pour d'éventuels examens ultérieurs (recherches spécifiques).

2. Diagnostic direct :

Le diagnostic direct repose sur la mise en évidence du virus, de son génome, de protéines virales [76-78].

2.1. Prélèvement :

Le diagnostic peut être fait à partir, d'un prélèvement classique de sang veineux conservé à +4/+8 °C, c'est le prélèvement utilisé en pratique courante de laboratoire ; d'un prélèvement de sang capillaire [76] : il est plus facile à réaliser (simple ponction au niveau du doigt) qu'une ponction veineuse ; il est particulièrement adapté aux dispensaires et petites structures de santé fréquentes en régions tropicales et subtropicales ; il est facilement accepté par les patients, en particulier en pédiatrie ; il peut être recueilli sur des papiers buvard stockés à température ambiante en vue d'examens ultérieurs (le dépôt sur buvard permet d'éviter les problèmes liés au stockage et au transport des prélèvements veineux, qui nécessitent le respect de la chaîne du froid) ; ce type de prélèvement n'est pas utilisé en pratique courante, mais il représente une alternative intéressante dans les régions tropicales ; d'une biopsie ou autopsie.

2.2. Isolement du virus par culture :

Le virus peut être isolé en moyenne dans les 5 premiers jours après le début des signes cliniques (jusqu'à J7, plus longtemps sur sang capillaire). Il est sensible à la chaleur. Le prélèvement doit être stocké immédiatement à +4/+8 °C, et à -80 °C pour les longues durées. Les *DENV* sont des agents biologiques de classe 3.

Le virus est cultivable in vitro sur lignées cellulaires de moustiques (C6/36 ou AP61) ou de mammifères (Vero, LLC-MK2, BHK21). La révélation est faite par immunofluorescence indirecte avec des anticorps (Ac) monoclonaux spécifiques de sérotype. L'isolement viral est possible par inoculation intracérébrale de souris ou inoculation de larves ou de moustiques adultes (technique la plus sensible). Ces techniques ne sont plus utilisées en diagnostic de routine car elles sont longues (1 à 2 semaines), complexes, et doivent être réalisées au sein d'un laboratoire de confinement de niveau 3, ce qui limite leur utilisation aux centres de référence qui en sont équipés. L'amplification virale sur culture cellulaire est toujours utilisée dans le cadre d'activités de recherche. L'isolement viral est possible à partir de sérum, de plasma, d'échantillons tissulaires issus de biopsie ou autopsie (foie, poumon, ganglion, thymus, moelle...).

Dans le cadre du diagnostic, l'isolement viral par culture est maintenant supplanté par les techniques de biologie moléculaire.

2.3. Biologie moléculaire :

Elle est devenue la principale technique diagnostique de la dengue, mais nécessite une infrastructure, des équipements, et un savoir-faire spécifique.

Plusieurs techniques sont utilisables. Les techniques de RT-PCR ont été appliquées au diagnostic de la dengue dès le début des années 1990.

La virémie est détectable entre le 2^e jour précédant et jusqu'au 7^e jour suivant le début des signes cliniques, en moyenne elle dure les 5 premiers jours. La charge virale est très variable, de moins de 10³ copies/ml à plus de 10⁹ copies/ml. L'ARN viral est instable et fragile, les prélèvements sanguins veineux doivent être stockés immédiatement à +4/+8 °C et à -80 °C si l'extraction ne peut être réalisée rapidement.

2.3.1. RT-PCR :

De nombreux laboratoires utilisent le protocole publié par Lanciotti (1992) avec plus ou moins d'adaptations. Le protocole initial prévoit une première amplification d'une séquence de 511 paires de bases commune aux 4 sérotypes de dengue, puis une seconde amplification de séquences spécifiques de sérotypes et de tailles distinctes [79].

Une première étape d'extraction de l'ARN viral est suivie d'une étape de transcription inverse (reverse transcriptase) produisant un brin d'ADN complémentaire simple brin, puis d'une amplification (Taq polymérase) avec des amorces universelles pan-DENV produisant un ADN double brin (les 2 étapes peuvent être combinées), suivi d'une révélation par électrophorèse sur gel d'agarose. Le typage viral peut ensuite être réalisé par deux méthodes :

- * Dot Blot : hybridation avec des sondes spécifiques de sérotype sur membrane ;

- * Seconde amplification (PCR semi-nichée) : amplification avec l'amorce sens pan-DENV utilisée pour la première amplification et 4 amorces anti-sens spécifiques de sérotypes avec une révélation sur gel d'agarose. Technique plus simple et plus performante que l'hybridation (meilleure sensibilité et standardisation plus facile). Comparée à la culture virale, la sensibilité varie de 93 à 100 % selon les sérotypes. Le problème est la durée totale de la technique qui prend environ 30 heures (de la phase d'extraction au typage final).

La technique précédente a été améliorée et simplifiée par une RT-PCR multiplex en 1 temps permettant de réaliser le diagnostic de dengue et le typage en même temps [80]. La sensibilité varie de 1 à 50 *plaque forming unit* (PFU)/ml selon le sérotype, ce qui est équivalent à la technique initiale en 2 temps, un contrôle interne (ARN transcrit) est inclus. Toutefois ces techniques demeurent longues et sont soumises au risque de contamination inter échantillons.

2.3.2. RT-PCR en temps réel :

L'introduction d'une molécule reporter fluorescente dans le milieu réactionnel de PCR et la détection des produits de PCR par fluorimétrie a conduit au développement des techniques de PCR quantitatives en temps réel. Celles-ci ne reposent plus sur la détection en point final des produits de PCR, mais sur une analyse cinétique de la réaction, au moyen d'un

système capable de détecter « en tube fermé » les produits de PCR formés après chaque cycle d'amplification. Le travail en tube fermé diminue les risques de contamination. Les résultats sont obtenus rapidement, puisqu'il n'y a plus nécessité de réaliser une électrophorèse pour mettre en évidence les fragments amplifiés.

De nombreux protocoles ont été publiés, utilisant principalement les systèmes de détection TaqMan™ (sondes) ou SYBR™ Green (agent intercalant) [81].

La technique SYBR™ Green est plus simple, elle permet d'utiliser de nombreux protocoles, mais théoriquement moins spécifique (marquage de toutes les molécules d'ADN double brin qu'elles soient spécifiques ou non de la séquence recherchée ; intensité de la fluorescence proportionnelle à la masse d'ADN double brin formée et par conséquent à la taille des fragments amplifiés).

La technique TaqMan™ est plus spécifique. Elle fait appel à l'utilisation d'une sonde fluorogénique (fragment d'ADN monobrin non extensible par l'ADN polymérase, spécifique du fragment cible amplifié). Les sondes d'hydrolyse TaqMan™ sont des fragments oligonucléotidiques marqués par 2 groupements fluorophores aux extrémités 5' (fluorophore donneur) et 3' (fluorophore accepteur). Les techniques peuvent être « singleplex » (une détection à la fois) ou « multiplex » (plusieurs détections simultanées, au prix parfois d'une perte de sensibilité). Initialement ont été développées des techniques permettant le diagnostic ou le typage du *DENV*, puis des techniques permettant dans une même réaction à la fois le diagnostic et le typage :

* Technique RT-PCR one step SYBR™ Green permettant le diagnostic de groupe avec une sensibilité de 4,1 à 43,5 PFU/ml et une sensibilité avec les amorces spécifiques de sérotype de 4,1 à 10 PFU/ml [82] .

* Technique RT-PCR one step TaqMan™quadriplex permettant un diagnostic et un sérotypage dans la même réaction, grâce à l'utilisation de 4 couples d'amorces différentes et 4 sondes marquées avec des fluorochromes distincts. La sensibilité de la technique varie de 0,002 à 0,5 PFU/ml. La durée de la technique est d'approximativement 3 heures [83].

Les avantages de la RT-PCR en temps réel sont sa rapidité, la possibilité d'obtenir des résultats quantitatifs (virémie quantitative), un faible taux de contamination, une grande sensibilité et spécificité, une standardisation accrue. En revanche, ces techniques sont chères et requièrent un matériel spécifique. En pratique, elles ont supplanté les techniques initiales de RT-PCR dans le diagnostic moléculaire de la dengue. Des kits commerciaux sont maintenant disponibles, toutefois ils ne disposent pas du marquage CE pour le diagnostic :

- * Kit Roche commercialisant une technique TIB MOLBIOL, kit pandengue, l'identification du sérotype nécessitant une étape supplémentaire .
- * Kit Dnatech utilisant une technique TaqMan™, kit pandengue ou kits de détection unitaire par serotype .
- * Kit Artus/Qiagen utilisant une technique TaqMan™, détection séparée des 4 sérotypes au cours d'une PCR en un temps . **L.**

L'intérêt de ces kits est leur adaptation aux automates de PCR en temps réel , et leur standardisation, alors que le principal écueil en routine est leur coût. **IT**

2.4. Recherche de l'antigène (Ag) NS1 :

Le diagnostic viral précoce peut reposer sur le diagnostic antigénique (SIDA , hépatite B, Cytomégalo virus...). Le diagnostic de la dengue peut se baser sur la détection de la protéine non structurale NS1 [84]. Il s'agit d'une protéine de 46 à 50 kilodalton, dont le rôle n'est pas entièrement élucidé. Elle est sécrétée lors des infections par tous les sérotypes, mais elle ne permet pas de les différencier. Elle est retrouvée à des taux élevés dans le sérum (variant de 0,04 à 2 µg/ml entre J1 et J7), elle est détectable jusqu'à J18 selon les études [85]. Les premiers tests ELISA commercialisés remontent à 2006 [86], puis des tests rapides par immunochromatographie ont été proposés. Ces derniers ont l'avantage d'être rapides (15 à 30 minutes), de ne nécessiter aucun équipement spécifique (particulièrement adaptés aux zones d'endémies ne disposant pas de laboratoire) et de pouvoir être réalisés à l'unité (contrôles inclus dans les cassettes). La performance moyenne de ces tests reste inférieure à celle des tests ELISA. Elle est améliorée dans les tests combinés qui détectent aussi les Ac IgG et IgM anti-DENV. La combinaison de la recherche antigénique et de la recherche d'Ac anti-DENV

permet d'augmenter la sensibilité des tests, laquelle peut passer de 62 % lorsqu'ils sont utilisés séparément à 84 % lorsqu'ils sont combinés. Une légère perte de spécificité est néanmoins observée (de 100 à 98 %) due à la détection de faux positifs au niveau des Ac IgM/IgG (sans modification de spécificité au niveau de l'Ag NS1). De plus la fenêtre de détection est augmentée, puisqu'elle inclut celle de la positivité de l'Ag NS1 (J5) et celle des IgM spécifiques (J5) [87-88].

La multiplication des tests proposés a fait l'objet d'une évaluation par la Haute Autorité de Santé (HAS) [89].

Les tests disposant du marquage CE disponibles en France (actualisation septembre 2010 ANSM) et leurs performances sont présentées dans le tableau II Lors des dengues secondaires, la formation de complexes IgG anti-DENV/protéine NS1 soluble entraînerait une baisse de la sensibilité des tests de détection, l'AgNS1 pouvant conduire à des résultats faussement négatifs.

Ce phénomène a des implications importantes en zone d'endémie où les patients autochtones adultes infectés ont fréquemment contracté une dengue antérieure due à un autre sérotype. Des résultats faussement négatifs lors des dengues secondaires sont d'autant plus préjudiciables que l'évolution vers une forme clinique sévère est plus fréquente que lors des dengues primaires.

Tableau II: Tests de recherche de l'AgNS1 disposant du marquage CE (ANSM 2010) [89]

Test	Fournisseur	Technique	Sensibilité	spécificité
Platelia dengueNS1Ag	Bio-rad	E ELISA	91%	100%
Dengue Early	Panbio /diasorin	ELISA	7777%	96%
SD dengue NS1 Ag	Standard diangostic / Eurobio	ELISA	93%	98%
Dengue NS1 Ag strip	Bio-rad	Test rapide	9292%	100%
SD bioline NS1	Standard diagnostic/ Eurobio	Test rapide	9393%	98%
Dengue Duo Rapid Test (AgNS1,IgG /IgM)	Standard diagnostic / Eurobio	Test rapide	93%	98%

Des résultats faussement négatifs peuvent être observés en cas de virémie faible. La sensibilité de certains kits peut varier suivant le sérotype [90].

L'Ag NS1 ne croise pas avec les autres *Flavivirus*. La performance de ces tests, principalement la sensibilité, dépend de la population étudiée. Les différentes performances ressortent bien lors des études menées dans différentes zones d'endémie. Les études de sensibilité en fonction de la gravité donnent des résultats divergents.

Les recommandations de la HAS sur l'utilisation de l'AgNS1 sont les suivantes :

- Un résultat négatif doit conduire à la poursuite de la stratégie diagnostique (recherche de l'ARN viral jusqu'au 5/7^e jour et recherche d'Ac après le 5e, associé à la recherche d'autres pathologies en fonction du tableau clinique et du contexte épidémiologique) .

- La spécificité du test est très bonne, un résultat positif permet de poser le diagnostic de dengue .

– La sensibilité est plus élevée lorsque le test est réalisé en phase précoce (du 1er au 5e jour après l'apparition des signes cliniques). L'utilisation du test est réservée à cette période, il est capital de limiter dans le temps l'utilisation de cet examen

– C'est une technique réalisable par la plupart des laboratoires contrairement à la RT-PCR .

– Aucune étude comparative ne permet de conclure à une utilisation préférentielle de l'ELISA ou de l'immunochromatographie .

– La HAS n'a pas évalué la place de la recherche de l'AgNS1 parmi les autres méthodes diagnostiques.

3. Diagnostic indirect sérologique :

Il repose sur la recherche d'Ac spécifiques de classes IgG, IgM ou IgA *anti-DENV*. L'inhibition de l'héماغlutination (IHA) et la séroneutralisation furent utilisées initialement, puis remplacés en routine par l'ELISA.

_ Les Ac de nature IgM se positivent à partir de J6/J7, atteignent un pic au bout de 2 semaines et restent positifs 3 mois, parfois 6. La présence d'Ac IgM spécifiques indique simplement que le patient a été infecté par un *Flavivirus*, ou par un agent pathogène donnant des réactions croisées, en moyenne dans les 3 mois précédents le prélèvement et non pas qu'il présente une dengue évolutive. Les Ac IgM peuvent être fugaces ou absents lors des dengues secondaires, facteur limitant en zone d'endémie. L'absence d'Ac IgM n'élimine donc pas le diagnostic, d'autant que leur recherche est souvent demandée sur le sérum initial prélevé avant le délai d'apparition des Ac.

_ Les Ac de nature IgA, rarement recherchés, se positivent en moyenne 1 jour après les Ac IgM, le pic est obtenu vers J8 et le taux devient indétectable vers J40. Il n'y a pas de différence entre les dengues primaires et secondaires.

_ Les anticorps de nature IgG apparaissent vers J7 à J10 et plus précocement en cas d'infection secondaire (ils peuvent dans ce cas être concomitants des Ac IgM ou les précéder), le pic est obtenu entre les 2 et 3es semaines. Ils peuvent être détectables à vie (figures 9 et 10).

_ Seule la détection des Ac IgM et des Ac IgA a un intérêt diagnostique en phase aiguë, la positivité des Ac IgG étant trop tardive. Classiquement, une séroconversion des Ac IgG traduit une infection récente, mais en pratique le second prélèvement à distance du premier (au minimum 7 jours après) est rarement réalisé, ce qui rend le diagnostic par séroconversion des Ac IgG surtout théorique.

Cependant, seule la constatation d'une séroconversion permettrait d'affirmer une contamination récente par technique sérologique.

_ En pratique la recherche des Ac IgM est la seule utilisée en routine (sauf dans les tests combinés).

_ Des tests rapides par immunochromatographie sont maintenant disponibles, seuls ou combinés à la recherche de l'Ag NS1. L'OMS a réalisé en 2009 une évaluation des nombreux tests commerciaux de détection des Ac IgM disponibles sur le marché [91] :

– Globalement les sensibilités et spécificités des tests rapides sont inférieures à celles de l'ELISA ;

– Des résultats faussement positifs, dus à des réactions sérologiques croisées, sont observés dans les infections par d'autres *Flavivirus*, le paludisme, la leptospirose et en présence de facteur rhumatoïde.

La sérologie classique ne permet pas de différencier une dengue primaire d'une dengue secondaire. Certaines techniques permettent de le faire, notamment les méthodes de séroneutralisation (*plaque reduction neutralization technique* ou d'IHA sur une paire de sérums, le calcul du ratio IgM/IgG (qui se heurte à la possible persistance durable des Ac IgM et aux réactions croisées dues aux autres *Flavivirus*), ou par avidité des Ac IgG. Des kits commerciaux sont aussi disponibles. Cette différenciation n'est pas réalisée en routine.

La sérologie ne permet pas de différencier les différents sérotypes.

La sérologie représente un diagnostic tardif et probabiliste en dehors d'un contexte épidémiologique connu.

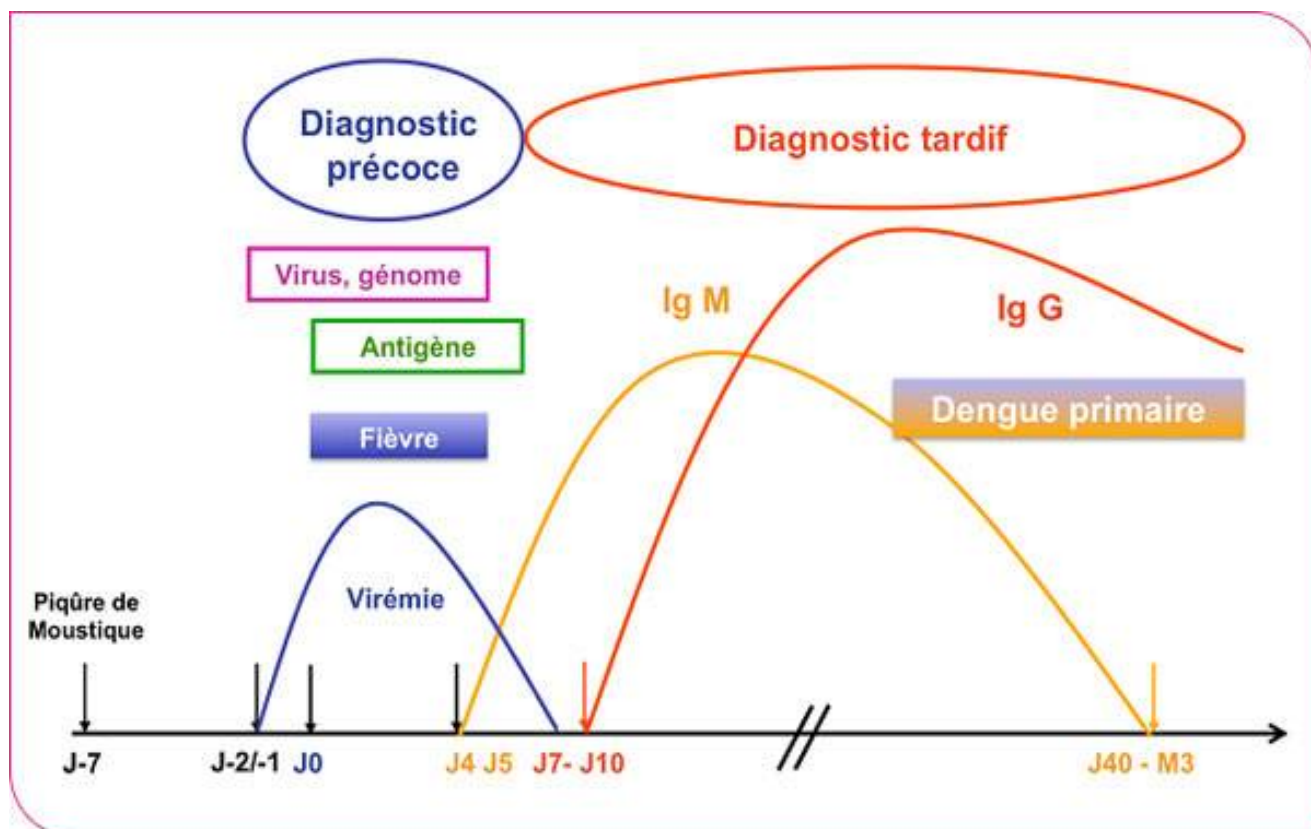


Figure 9: Cinétique de la virémie, de l'antigénémie NS1 et des AC *anti-DENV* lors d'une infection primaire par le *DENV* [91].

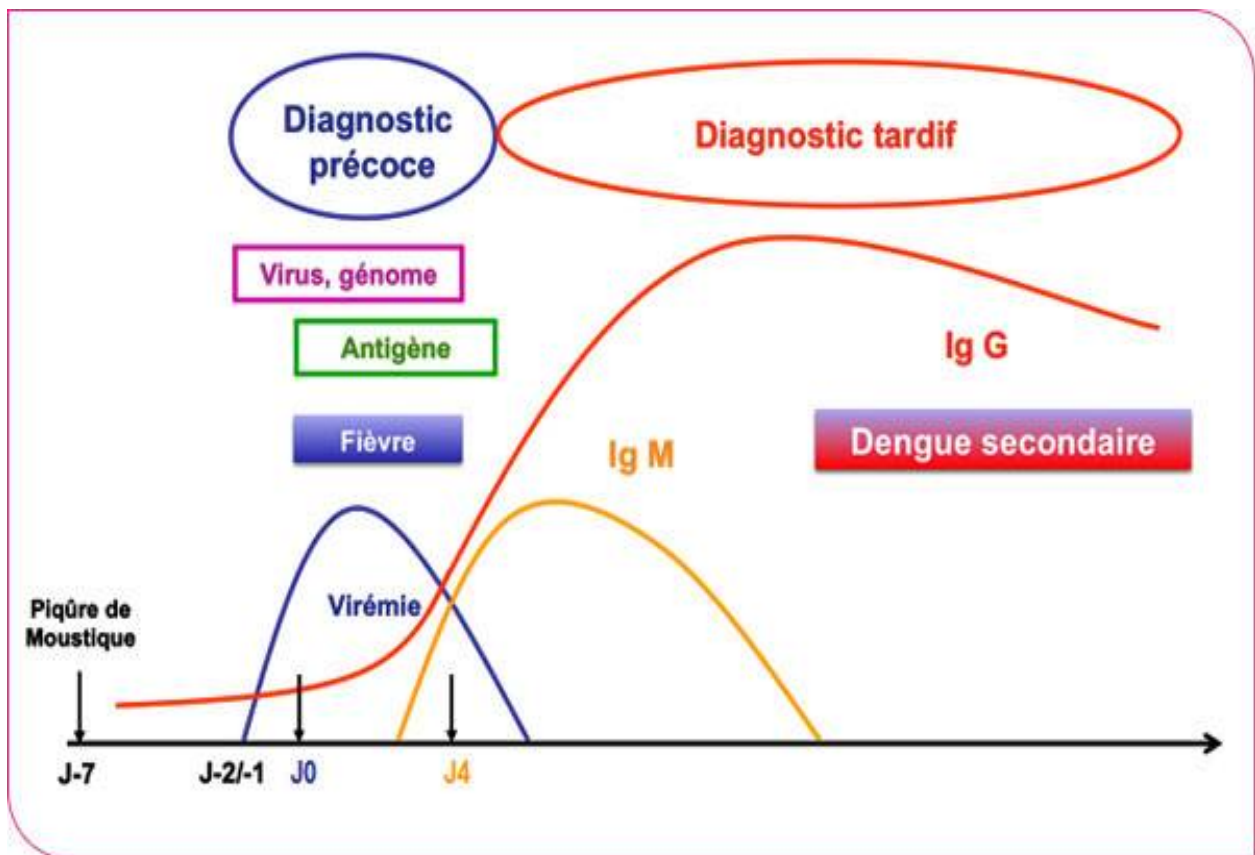


Figure 10: Cinétique de la virémie, de l'antigénémie NS1 et des Ac *anti-DENV* lors d'une infection secondaire par le *DENV* [91] .

4. Intérêt du sérotypage :

Le sérotypage a un intérêt épidémiologique, pour la lutte anti-vectorielle et pour la recherche. Il n'a pas d'intérêt à titre diagnostic et pour la prise en charge individuelle des patients dans la mesure où tous les sérotypes sont susceptibles de donner des formes graves.

Il est possible par culture cellulaire et par biologie moléculaire .

5. la relation entre la spécificité et l'accessibilité des méthodes de diagnostic :

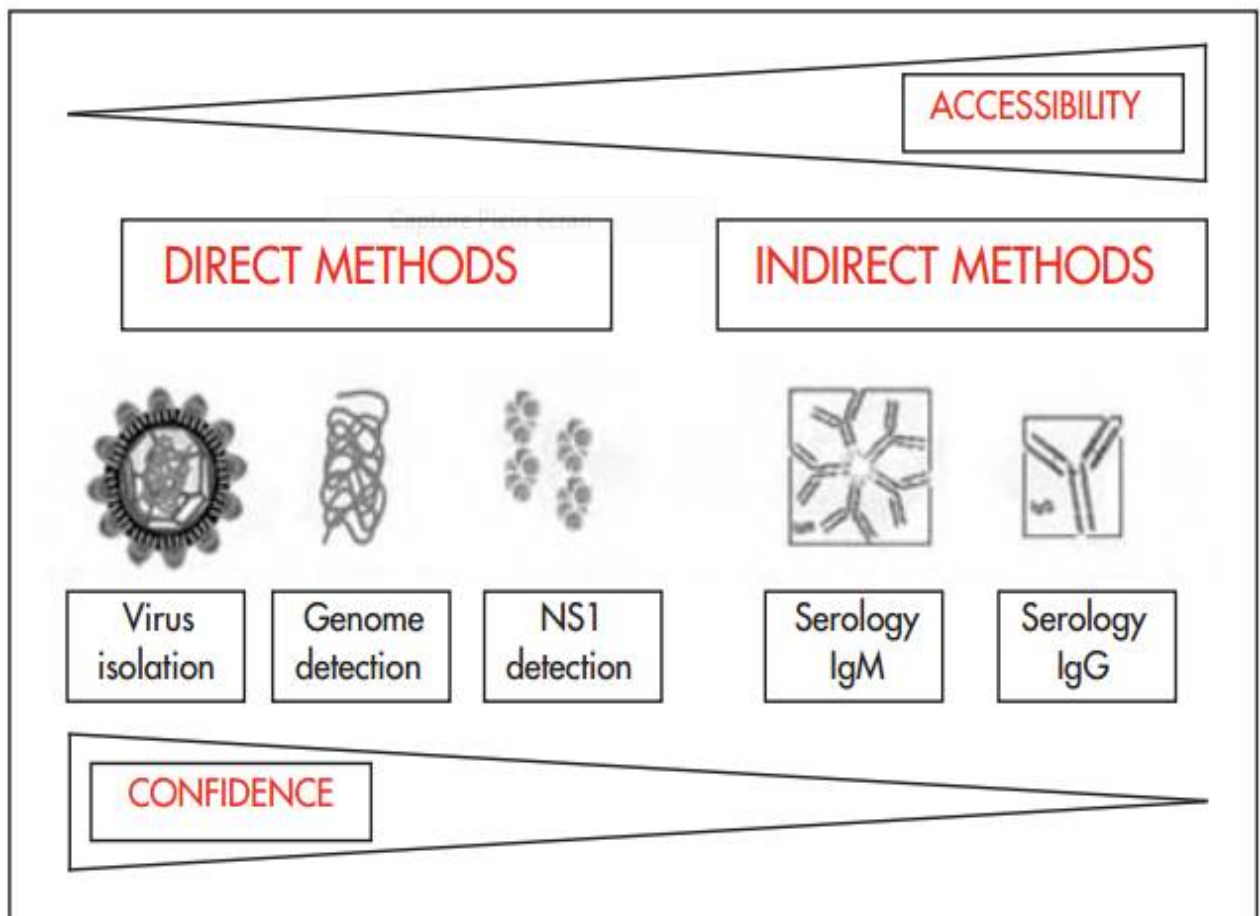


Figure 11: Comparaison des tests de diagnostic en fonction de leur accessibilité et de leur confiance [92].

En général, les tests avec une sensibilité et une spécificité élevées requièrent des technologies et une expertise technique plus complexes, tandis que des tests rapides peuvent compromettre la sensibilité et la spécificité en termes de facilité de performance et de rapidité.

L'isolement du virus et la détection des acides nucléiques sont plus coûteux et plus laborieux, mais ils sont aussi plus spécifiques que la détection d'anticorps à l'aide de méthodes sérologiques.

La figure 11 montre une relation inverse générale entre la facilité d'utilisation ou l'accessibilité d'une méthode de diagnostic et la confiance dans les résultats du test.



VII. Traitement :

Le traitement est symptomatique. Dans le cas de la dengue classique, le traitement repose sur l'administration d'antalgiques et d'antipyrétiques. L'aspirine est contre-indiquée en raison du risque d'hémorragies et de syndrome de Reye [93]. Les anti-asthéniques sont d'un appoint précieux durant la convalescence.

Dans le cas de dengue avec syndrome de choc, le traitement consiste essentiellement en un remplissage massif afin de maintenir les paramètres de survie tant que persiste la fuite plasmatique, associé à la correction des troubles hydro électrolytiques et la relance de la diurèse [93, 94]. A la suite d'une étude réalisée à Tahiti, il ressort que 2 masses sanguines en moyenne ont été administrées dans le cadre du déchocage chez l'enfant [95]. Le remplissage par substances colloïdes doit répondre 52 objectifs : restaurer une hémodynamique correcte et éviter la trop grande majoration de la polysérite. L'ascite et les épanchements pleuraux seront si possible respectés. En effet, drainage et ponctions sont d'un bénéfice très transitoire : la polysérite se reconstitue rapidement aux dépens du remplissage. Les épanchements se résorbent spontanément dès le 7^e ou 8^e jour de maladie. L'évolution de la lactatémie au cours du temps est un bon paramètre pour apprécier le pronostic [95]. A Tahiti, une antibiothérapie à large spectre est systématiquement associée afin de prévenir les risques de surinfection particulièrement fréquents dans cette pathologie.

La survenue fréquente d'infections dans les mois qui suivent la maladie a incité à réaliser systématiquement chez l'enfant à Tahiti les vaccinations anti pneumococcique et anti-hépatitique.



Prophylaxie

VIII. Prophylaxie :

1. Vaccination :

Le seul vaccin contre la dengue homologué à ce jour est le **Dengvaxia®**, mis au point par Sanofi Pasteur. Ce vaccin a été enregistré dans plusieurs pays d'Amérique latine (Mexique, Salvador et Brésil) et aux Philippines. Environ cinq autres vaccins candidats contre cette maladie sont en cours de développement clinique, dont deux (mis au point par Butantan et Takeda) sont entrés dans les essais de phase III au début de l'année 2016.

1.1. Résultats des essais cliniques :

Le Dengvaxia® est un vaccin vivant tétravalent recombinant, mis au point par Sanofi Pasteur et administré selon un schéma à trois doses à 0, 6 et 12 mois. L'OMS a publié une synthèse des résultats des essais cliniques réalisés pour évaluer l'efficacité et la tolérance de Dengvaxia®.

Il a été évalué dans deux essais cliniques de phase III (CDY14 dans 5 pays asiatiques et CYD15 dans 5 pays d'Amérique latine). Dans leur ensemble, ces essais ont porté sur plus de 35 000 participants de 2 à 16 ans : l'âge lors de la première vaccination se situait entre 2 et 14 ans dans l'essai CYD14 et entre 9 et 16 ans dans l'essai CDY15.

Les protocoles d'études comprenaient une phase active de suivi pendant une année après la dernière dose de vaccin de la série (25 mois après la dose 1) et une période de suivi hospitalier de 4 ans supplémentaires, encore en cours.

Globalement, l'efficacité vaccinale contre la dengue confirmée atteignait 59 % dans l'année suivant l'administration du schéma vaccinal. Pendant cette période initiale, l'efficacité vaccinale globale contre la dengue sévère était de 79 %. L'efficacité était plus élevée contre les sérotypes 3 et 4 (72 % et 77 %, respectivement) que contre la sérotypes 1 et 2 (55 % et 43%) [96] .

1.2. Efficacité du vaccin :

L'efficacité variait également en fonction de l'âge lors de la vaccination et du statut sérologique de départ (c'est-à-dire, en fonction de l'existence ou non d'une exposition antérieure à la dengue avant la vaccination).

Lorsqu'on se limitait aux tranches d'âge supérieures (âges inclus dans l'homologation actuelle), l'efficacité vaccinale globale chez l'ensemble des participants de 9 ans et plus était de 66 %. À l'intérieur d'un sous-ensemble randomisé de participants, l'efficacité vaccinale contre la dengue virologiquement confirmée chez les sujets séropositifs en raison d'une exposition antérieure à la maladie était de 78 %, tandis que chez les sujets séronégatifs au départ, elle était de 38 % (non statistiquement significative).

Chez les individus âgés de 9 ans et plus, l'efficacité vaccinale chez les sujets séronégatifs au départ était de 52 %.

Par ailleurs, si une efficacité vaccinale était rapportée contre la dengue avec hospitalisation et la dengue sévère au cours des années 1 et 2 suivant la dose 1, un excès d'hospitalisations dues à la dengue et de cas de dengue sévère chez les personnes ayant reçu le vaccin Dengvaxia® a été observé au cours de l'année 3 dans certains sous-groupes, même si cette observation reposait sur des nombres relativement faibles de cas. Cet excès a été principalement relevé chez les sujets vaccinés âgés de 2 à 5 ans dans l'essai CYD14 en Asie, pour lequel le risque relatif d'hospitalisation à cause de la dengue chez les individus vaccinés était de 7,45 % au cours de l'année 3, valeur calculée sur la base de 15 cas dans le groupe recevant le Dengvaxia® et d'un cas dans le groupe témoin. Cette tranche d'âge inférieure n'a pas été incluse dans la période d'âge indiquée pour l'administration du vaccin. Aucun signal de sécurité n'a été rapporté dans les tranches d'âge supérieures.

1.3. Recommandations particulières :

1.3.1. Recommandations de l'OMS concernant le Dengvaxia® :

Le Groupe consultatif stratégique d'experts de l'OMS (SAGE) sur la vaccination a examiné le Dengvaxia® en avril 2016 et a recommandé aux pays de n'envisager l'introduction de ce vaccin que dans les contextes géographiques (nationaux ou infranationaux) de forte endémicité. Une note de synthèse de l'OMS sur les vaccins, présentant des recommandations de l'Organisation, a été publiée le 29 juillet 2016.

Sur la base de l'analyse des deux essais cliniques de phase 3 réalisés respectivement chez les enfants âgés de 2 à 14 ans dans cinq pays d'Asie et chez les adolescents de 9 ans à 16 ans dans cinq pays d'Amérique du Sud et d'une modélisation mathématique évaluant l'impact en santé publique de l'introduction du vaccin Dengvaxia® dans différentes populations, le groupe SAGE estime que l'introduction du vaccin Dengvaxia® ne devrait être envisagée que dans les zones géographiques de haute endémicité avec un taux de séroprévalence dans les populations cibles $\geq 70\%$.

Le SAGE ne recommande pas l'introduction de la vaccination lorsque que taux de séroprévalence est inférieur à 50 %. La justification de ces recommandations repose, outre la modélisation mathématique, sur le fait que les bénéfices du vaccin ont été observés essentiellement chez les enfants les plus âgés et ceux ayant déjà été en contact avec la dengue ; qu'un sur-risque d'hospitalisation au cours de la 3e année après la vaccination a été montré chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans en Asie (qui n'existait pas chez les enfants de plus de 5 ans).

Par ailleurs, le groupe SAGE considère que la vaccination ne devrait pas être envisagée comme mesure de réponse à une épidémie. Toutefois, lorsqu'une épidémie survient dans une zone éligible à la vaccination selon les critères définis préalablement, la vaccination peut être intégrée à l'arsenal des mesures mises en place pour contrôler l'épidémie.

2. Lutte Anti-Vectorielle :

En l'absence de traitement étiologique , les moyens de contrôle de la propagation des virus de la dengue et des épidémies qu'ils engendrent, reposent sur le contrôle des vecteurs *Aedes* domestiques et péridomestiques.

La propagation et l'incidence croissantes de la dengue sont dues à l'échec des moyens de contrôle de *Aedes.aegypti* et à l'augmentation des transports aériens [97]. En période épidémique, la lutte anti moustique est surtout adulticide par pulvérisations de composés organophosphorés ou de pyréthroides [98]. L'efficacité de ces pulvérisations terrestres et aériennes a été remise en cause par certains, quelques produits seraient sans effets sur les *Aedes. aegypti* femelles et dans de nombreux pays ces mesures sont tardives, entreprises lorsque l'épidémie est déjà bien étendue.

Le moyen de lutte le plus efficace - et le plus fastidieux ! - en plus de la destruction des gîtes, reste la lutte anti-larvaire, ce qui suppose toute une éducation et la motivation des populations [97]. La conjonction de ces deux moyens (lutte anti-larvaire et pulvérisations d'adulticides) a fait preuve de son efficacité en cas d'épidémie [99].

Des précautions sont à prendre autour de chaque cas pour éviter la transmission si la zone dans laquelle se trouve la personne est infestée par un vecteur potentiel (moustiquaire imprégnée de répulsif). La protection individuelle et collective repose sur la nécessité de se soustraire au vecteur soit par l'utilisation de répulsifs, de moustiquaires imprégnées, voire une lutte antivectorielle décidée par les autorités sanitaires en fonction des situations particulières. À noter qu'*Aedes albopictus* a une activité diurne majorée en début et fin de journée (figure 12, 13).



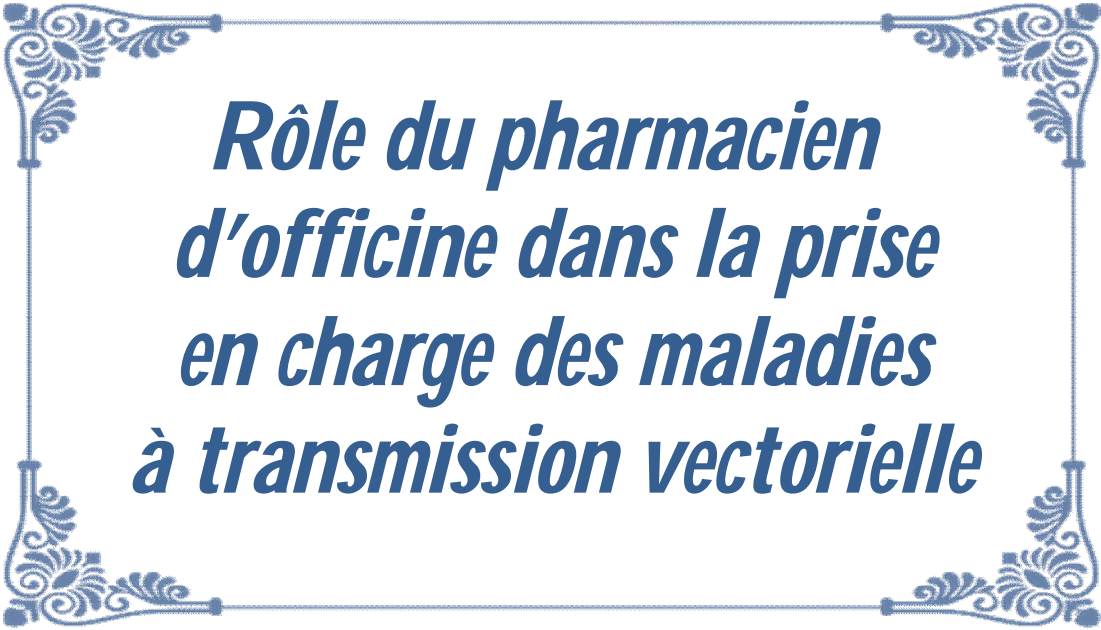
Figure 12: Mesures de protection personnelle anti-vectorielle [100].



Figure 13: Mesures de protection personnelle anti-vectorielle [100] .

La dengue fait l'objet d'une déclaration obligatoire. Cette déclaration a pour objectif de:

Connaître les cas importés, de les surveiller et de mettre en place les mesures visant à prévenir la transmission de la maladie autour de ces cas, s'il existe un risque vectoriel ; permettre par l'alerte de détecter rapidement les cas autochtones de façon à orienter les mesures de lutttes antivectorielles dans une zone déterminée [101].



***Rôle du pharmacien
d'officine dans la prise
en charge des maladies
à transmission vectorielle***

IX. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des maladies à transmission :

1. Recommandations du pharmacien d'officine en générale :

De façon générale, pour prévenir les piqûres d'arthropodes potentiellement vecteurs de maladies, les mesures suivantes sont recommandées [102,103] :

- Limitation des périodes d'exposition aux vecteurs .
- Port de vêtements couvrants (manches longues, pantalons et chaussures fermées) imprégnés d'insecticides .
- Application de répulsifs cutanés sur les parties découvertes .
- Utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide la nuit (en s'assurant que les mailles sont intactes et que la moustiquaire est bien positionnée par rapport au lit), et le jour pour les enfants en bas âge qui ne marchent pas (sur la poussette ou le berceau).

À ces conseils primordiaux, il est possible d'associer l'utilisation d'une climatisation, d'insecticides en bombe ou en diffuseurs électriques ainsi que des serpentins fumigènes (à l'extérieur seulement) [103] .

La connaissance du genre de moustique prédominant permet également de sélectionner les méthodes de LAV et PPAV les plus efficaces.

2. Recommandations en cas de séjour en zone à risque de maladie(s) vectorielle(s) grave(s) :

Souvent en première ligne lors d'une demande de conseils pour se protéger des piqûres d'insectes, le pharmacien d'officine doit être capable de répondre aux questions du patient et de l'orienter vers un médecin quand cela est nécessaire.

Ainsi, en prévision d'un séjour en zone à risque de maladie(s) vectorielle(s) grave(s), le pharmacien doit informer son patient qu'il est indispensable de consulter un médecin (généraliste ou exerçant dans un centre de vaccination internationale) pour une consultation de médecine des voyages au moins 1 à 2 mois avant le départ.

Le médecin analyse le risque (lieu, conditions et durée de séjour, antécédents médicaux, traitements en cours, âge, sexe, grossesse) et recommande les moyens de prévention efficaces (vaccins, répulsifs cutanés, moustiquaires imprégnées, chimioprophylaxie) contre les maladies transmises par les moustiques.

Le pharmacien peut également lui remettre des brochures informatives sur les maladies vectorielles comme celles proposées par le Cespharm, brochure « Chikungunya, dengue, paludisme, West Nile : comment se protéger ? » [103].

3. Recommandation du pharmacien d'officine dans la prise en charge des maladies vectorielles en cas d'épidémie :

Le pharmacien d'officine joue ici un rôle primordial puisque la population locale, minimisant souvent le risque de maladie vectorielle, s'adresse à lui en premier lieu à la recherche d'une solution pour se débarrasser des moustiques nuisants.

Le pharmacien a pour mission de sensibiliser ses patients à la nécessité d'une protection efficace durant toute la saison d'infestation (de mai à novembre) contre le moustique-tigre qui est potentiellement vecteur de la dengue et du chikungunya, deux maladies virales [104].

La population doit connaître les deux grands moyens de lutte contre *A.albopictus* [104] :

- Éliminer les lieux de pontes (eau stagnante) : recouvrir les citernes, vider régulièrement les soucoupes et vases, vérifier l'écoulement des gouttières, supprimer les pneus et détritiques, couvrir les piscines et bassins désaffectés ou tout autre récipient pouvant contenir de l'eau.
- Se protéger personnellement contre les piqûres (surtout le jour) : vêtements couvrants imprégnés d'insecticides, répulsifs cutanés, moustiquaires imprégnées, climatisation, diffuseurs d'insecticides.

Pour appuyer ces conseils de prévention, le pharmacien d'officine peut utiliser les documents proposés par le Ministère en charge de la santé, ou les affichettes.



Partie pratique

Introduction

La dengue est une maladie virale transmise par les moustiques, avec 100 millions de nouveaux cas survenus dans le monde. La DF est une maladie fébrile aiguë causée par *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* [105,106] , Il existe quatre sérotypes du virus de la dengue (*DENV*) et l'infection entraîne la dengue ou la dengue hémorragique [107,108] .

La période d'incubation est de 3 à 14 jours et les manifestations cliniques vont de symptômes bénins, tels que fièvre, maux de tête, éruptions cutanées, myalgie et arthralgie, à une fièvre hémorragique potentiellement mortelle et à un choc grave [109,110] .

La dengue a été découverte pour la première fois en 1779 à Batavia et, un an plus tard, une pandémie de dengue s'est déclarée à Philadelphie, aux États-Unis [111] .

La dengue est actuellement considérée comme la plus importante maladie à *arbovirus* au monde. La dengue est répandue à travers les tropiques, avec des variations locales du risque influencées par les précipitations, la température et une urbanisation rapide non planifiée [105].

Selon les estimations, environ 100 à 390 millions d'infections à *DENV* se produisent chaque année et 2,5 à 3,9 milliards de personnes dans 128 pays des Amériques, de l'Asie du Sud-Est, de la Méditerranée orientale, du Pacifique occidental et de l'Afrique sont menacées d'infection par *DENV* [105,112,113].

Au Maroc, le vecteur *Aedes albopictus* a récemment été révélé dans la ville de Rabat [114]. Le Maroc est soit déclaré non endémique pour la dengue, soit les données relatives à la dengue ne sont pas disponibles et à notre connaissance, même les cas importés n'ont jamais été signalés [115,116].

C'est pour ces raisons et en raison des échanges et des voyages de plus en plus fréquents dans les pays d'Afrique et d'Asie endémiques que le royaume a mis en place un programme de surveillance active de la dengue auquel notre laboratoire participe. Le but du travail est de décrire le résultat de la surveillance du *DENV* au cours de l'année 2017 parmi les Marocains et les touristes qui se sont présentés dans notre hôpital avec des signes cliniques d'infection et rapportaient les premiers cas confirmés de Dengue.



Matériel et méthodes

I. Matériel et méthodes

La confirmation en laboratoire de l'infection à *DENV* a été réalisée par :

Test moléculaire sur le système PCR en temps réel ABI 7500 (Applied Biosystems®, Foster City, Californie, États-Unis) en utilisant Kit RealStar® DENGUE RT-PCR (Altona Diagnostics, Hambourg, Allemagne). Le résultat était positif pour deux patients, un marocain et un ivoirien.

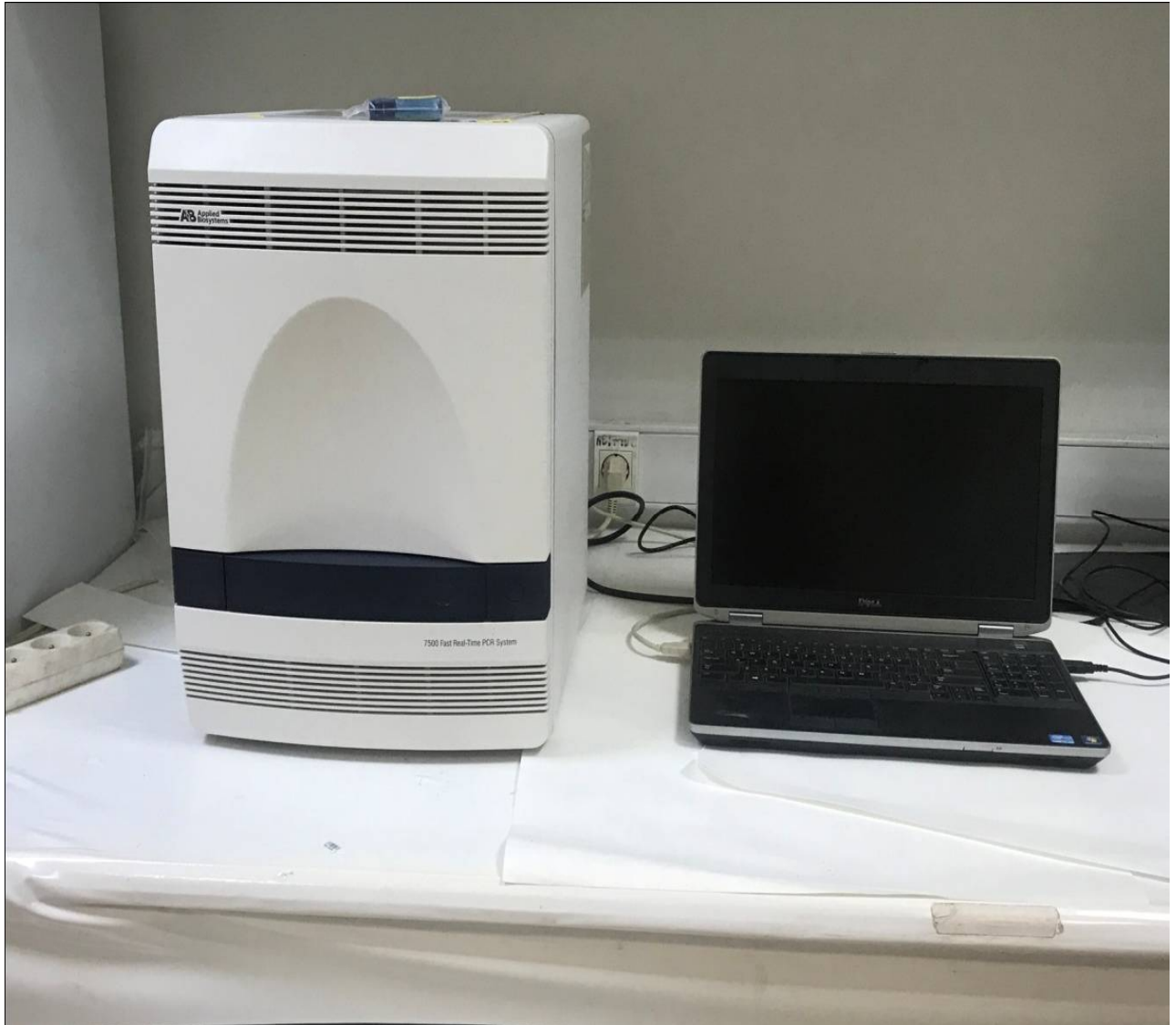


Figure 14: Photo représentatif de l'appareil ABI7500 [81] .



II. Observation

1. Observation concernant le premier cas :

1.1. Motifs d'hospitalisation :

Fièvre au retour d'un pays tropical

1.2. Histoire de la maladie :

Le premier cas était un homme marocain de 17 ans expatrié depuis 2005 à Abidjan, Côte d'Ivoire. Il était vacciné il y a deux ans contre la fièvre jaune et l'encéphalite à tiques. Il est venu au Maroc le 25 juillet pour les vacances d'été. La maladie a commencé un jour après son retour d'Abidjan. Il a eu une fièvre (39 ° C) qui apparaît rapidement, maux de tête et nausées, muscles et douleurs articulaires .

Deux jours plus tard, il s'est présenté au Centre de Virologie des Maladies Infectieuses et Tropicales (CVITD) . La température corporelle était de 38,5 ° C et l'examen somatique était sans particularités.

Les rapports biologiques des examens effectués au l'admission n'a montré aucune leucopénie, aucune thrombocytopénie et aucune élévation des transaminases et Protéine C-réactive. Après dix jours de traitement, le patient ne présentait aucun signe clinique.

1.3. Antécédents :

- Médicaux : pas de contag tuberculeux .chirurgicaux : néant
- Pas de Réactions allergiques
- Bien vacciné selon le règlement sanitaire international (fièvre jaune , méningite , typhoïde)
- Pas de Traitement .

1.4. Habitus :

- Pas de : Tabac , alcool , toxiques .

- Séjour à l'étranger : marocain expatrié en côte d'ivoire depuis 2005
- Mode de vie : célibataire

1.5. Examen clinique :

L'examen clinique à l'admission trouve un patient conscient , bien orienté dans le temps et l'espace , pesant 73kg pour une taille de 1m86 , eupnéique au repos , fébrile à 38,5 , conjonctives normocolorées , TA : 120/70 mmHg , pouls :87/mn

SaO₂ : 100% à l'air ambiant .

L'examen cutanéomuqueux est normal .

Pas de syndrome tumorale .

L'examen somatique est sans particularités .

1.6. Examens paracliniques :

- La radiographie thoracique et des sinus normales
- La goutte épaisse est négative à 2 reprises
- Le bilan biologique montre :

CRP : 18 mg/L . Leucocytes : 4000/mm³ dont , lymphocytes :200/ mm³ ,

Hb : 12.9g/dL ; Plaquettes : 132000/ mm³ . Na⁺ : 138 mmol/L ; k⁺ : 4.4mmol/L

Cl⁻ : 101 mmol/L .Glycémie : 1.19 g/L , Urée : 0.22g/L , Créatinine : 8mg/L

ASAT : 2× ; ALAT : 1.5× ; bilirubine totale : 9mg/L . TP : 91%

- Les sérologies : HIV, hépatite viral C et B sont négatives .

1.7. Evolution dans le service :

Patient présente des accès fébriles , Un traitement antipaludéen a été instauré malgré la négativation de la goutte épaisse (Coartem)

Aggravation sur le plan biologique avec majoration de la cytolyse (3×) et de la thrombopénie (33000/ mm³)

PCR dengue positive le 14/07/2017 ,(sérotypage en cours).

Il n'y avait pas de syndrome hémorragique franc (quelques gingivorragies)

Une surveillance rapprochée de la NFS et du bilan hépatique a montré une amélioration des paramètres au bout d' une semaine .

NFS du 20/07/2017 a objectivé un taux de plaquette normal de meme que le bilan hépatique ; la CRP est devenue négative

1.8. Traitement de sortie : Beroca 1cp/j .

1.9. Conclusion :

Fièvre hémorragique virale type dengue chez un jeune marocain expatrié en côte d'ivoire diagnostiquée sur un syndrome fébrile au retour avec une PCR positive

faite au laboratoire P3 de l'hôpital Militaire d'instruction Mohammed V de rabat .

- Bonne évolution clinique et biologique dans 10 jours
- Pas de Survenue d'évènements indésirables ou particuliers durant le séjour .

2. Observation concernant le 2ème cas :

2.1. Motifs d'hospitalisation : fièvre de 3 jours de retour de la côte d'ivoire

2.2. Histoire de la maladie :

Le deuxième cas était un homme ivoirien de 35 ans vivant à Abidjan, en Côte d'Ivoire. Il vient au Maroc le 25 Juillet pour une formation médicale. Deux jours après l'arrivée au Maroc, il avait de la fièvre, de graves maux de tête, des arthralgies et asthénie. Le cinquième jour de son arrivée, il s'est présenté à le CVITD où il a été hospitalisé. L'examen ne montre aucun symptôme hémorragique, ni conjonctivite, ni éruptions cutanées mais sa température était toujours élevée (38,8 ° C).

L'analyse biologique a montré une leucopénie ($3\ 100 / \mu\text{l}$), une thrombocytopénie ($76\ 000 / \mu\text{l}$), une légère anémie ($120\ \text{g} / \text{l}$) et transaminases élevées (ASAT = $126\ \text{UI} / \text{L}$, ALAT = $164\ \text{IU} / \text{L}$) alors que la protéine C-réactive était normale. Après deux semaines d'hospitalisation, le patient a eu un résultat négatif concernant la virémie, son état s'est amélioré et il a quitté le CVITD.

2.3. Antécédents :

Ivoirien militaire habitant la côte d'ivoire en stage depuis le 25/07/2017 au Maroc pour une durée de 1 mois .

2.4. Examen cliniques :

38.6°C ,TA : 120/70mm , pouls =96/mn , SaO_2 :100% à l'air ambiant .

Examen somatique = 0

2.5. Examens paracliniques :

Goutte Epaisse + : Trophozoite de plasmodium Sp

NFS : plaquettes = 76000 , Hb : 12.5 , GB : 3100

Glycolyse : ASAT : ($\times 3$) , ALAT : ($\times 3$)

PCR dengue positive .

RX thorax : Rien à signaler .



Discussion

III. Discussion :

La répartition géographique des DF dans le monde s'est rapidement étendue au cours des dernières décennies [117,118] . La mondialisation et les changements de mode de vie moderne ont augmenté le nombre de voyageurs internationaux dans le monde entier. L'importation de cas de DF est devenue un moyen important par lequel le virus de la dengue (*DENV*) se transmet aux moustiques locaux *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, En particulier, dans les pays actuellement non endémiques [119-121].

En 2015, New Delhi (Inde) a connu la pire flambée de son histoire depuis 2006 avec plus de 15 000 cas signalés. L'île d'Hawaï (États-Unis d'Amérique) a été touchée par une flambée, avec 181 cas signalés en 2015 et la transmission se poursuit en 2016. Dans le Pacifique, les Îles Fidji, Tonga et la Polynésie française ont continué d'enregistrer des cas [122] .

En parallèle , ces dernières années le nombre de touristes marocains se rendant dans les pays où la dengue est endémique a augmenté.de manière exponentielle [123] , les relations économiques et diplomatiques entre le Maroc et divers pays d'Afrique et d'Asie se renforcent considérablement. Par conséquent, le risque d'importation de pathogènes au Maroc depuis l'étranger et de transmission locale est considérablement accru [112] . Les deux patients *DENV* positifs viennent de la Côte d'Ivoire, un lieu touristique et commercial prisé des Marocains [124] , où l'épidémie de *DENV* a été confirmée en juillet 2017. En effet, le 6 mai 2017, le ministère de la Santé de la Côte d'Ivoire a notifié à l'OMS une épidémie de dengue à Abidjan. En juillet 2017, un total de 192 cas (confirmés par PCR), y compris deux décès, a été signalé [125] .

80 % des cas confirmés sont survenus dans le district sanitaire de Cocody Bingerville. Le nombre de cas suspects de dengue a tendance à augmenter , 37 nouveaux cas ont été notifiés du 27 juin au 4 juillet et 142 nouveaux cas suspects ont été signalés du 4 au 11 juillet 2017. 27 % des cas suspects concernent des sujets âgés de 15 à 29 ans et 55 % des personnes de 30 ans et plus. 54 % des cas sont des femmes.

Les principaux facteurs prédisposant à la survenue de flambées sont la forte densité de gîtes larvaires de moustiques, la mauvaise connaissance par les communautés de la manière dont les moustiques se reproduisent et piquent et la saison des pluies [126].

Les deux patients positifs que nous avons signalés étaient à Abidjan pendant L'épidémie de 2017 , ont très probablement été piqués par des moustiques infectés.

A notre connaissance, il s'agit des premiers cas de dengue importés au Maroc où il n'y a jusqu'à présent aucune circulation autochtone du virus.

La fréquence des infections à *DENV* chez les patients fébriles revenant de zones d'endémie dans notre série (9,5%) était inférieure à celle d'autres études.

A. Pierro et al , Ont constaté une fréquence de 20,5% parmi les voyageurs revenant dans l'Emilie Romagne en Italie. Dans ce système de surveillance, jugé efficace par l'auteur, le flux de travail de diagnostic de la dengue comprenait une analyse sérologique, des titres d'anticorps, et RT-PCR[127] .

Dans notre série, dans toutes les prescriptions, les recommandations de l'OMS concernant le "sujet suspecté" du DF ont été respectées puisque tous les patients suspects ont présenté les deux conditions principales qui sont la notion de retour d'un patient d'un pays endémique et la fièvre.

Notre système de surveillance, qui a débuté en 2015, montre une efficacité relative. D'où la nécessité d'impliquer encore plus les cliniciens dans la détection de la maladie chez les personnes revenant d'un pays d'endémie par la formation et la sensibilisation. Malgré cela, la surveillance démontre l'importance de la menace de la dengue dans les zones non endémiques telles que le Maroc.

Par conséquent, des mesures de contrôle devraient être systématiquement appliquées et un diagnostic correct des infections à *arbovirus* chez les voyageurs est nécessaire pour reconnaître l'infection [128].



Les épidémies de dengue sont fréquemment signalés en Afrique, avec l'apparition récente de foyers principalement dans la région orientale.

Nous avons rapporté le résultat de l'activité de surveillance d'infection par la dengue en 2017. Deux cas d'importation la dengue ont été contractés à Abidjan, en Côte d'Ivoire pendant la période du foyer de juillet 2017.

La Détection d'une dengue importée au Maroc souligne la nécessité pour les cliniciens d'envisager la dengue diagnostic différentiel de fièvre chez toutes les personnes venant d'une zone d'endémie du *DENV* et des informations sur épidémies de dengue devraient être systématiquement fournies aux communauté médicale et les personnes qui planifient voyager à l'étranger.



Résumé

Titre : Dengue d'importation au Maroc

Auteur : ED-DUKAR Boutaina

Directeur de thèse : Professeur SEKHSOKH Yassine

Mots clés : Aedes , Fièvre , Hémorragie , Prophylaxie , Vecteur .

Introduction : La dengue , est une arbovirose transmise à l'homme par les moustiques du genre Aedes . l'objectif de notre étude est la connaissance de la maladie et décrire le résultat de la surveillance du DENV au cours de l'année 2017 dans l' hôpital militaire d'instruction Mohammed V et rapporter les premiers cas confirmés de Dengue.

Résultat : Il s'agit d'une enquête prospective et descriptive de deux cas cliniques confirmés de dengue importés au Maroc avec bonne évolution clinique et biologique , ainsi que la disparition de la virémie , ce qui confirme les données bibliographiques concernant la bénignité de la maladie chez les personnes adultes immunocompétentes .

La maladie peut causer aussi des graves complications qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital du malade surtout la population à risque , la virulence du virus et l'apparition d'un nouveau sérotype jouent un rôle majeure dans la sévérité des symptômes cliniques .

Conclusion : La dengue est une affection qui se propage rapidement et présente des risques importants pour la santé ce qui la rend parmi les maladies à déclaration et hospitalisation obligatoire .

Summary

Title : Dengue importation in Morocco

Author : ED-DUKAR Boutaina

Director of thesis : Professor SEKHSOKH Yassine

Key words: Aedes, Fever , Haemorrhage, Prophylaxis, Vector .

Introduction: Dengue fever is an arbovirosis transmitted to humans by mosquitoes of the genus *Aedes*. the objective of our study is the knowledge of the disease and describe the result of the monitoring of the DENV during the year 2017 in the military instruction hospital Mohammed V and report the first confirmed cases of Dengue.

Notes: Our study is a bibliographic research that aims to describe the disease and its main characteristics in the first part, while in the second part, it is a prospective and descriptive survey of two confirmed clinical cases of dengue fever imported into Morocco.

Result: Imported cases with good clinical and biological progress, as well as the disappearance of the viremia, which confirms the bibliographical data concerning the benignity of the disease for immunocompetent adult persons.

The disease can also cause serious complications that may be life-threatening, especially for the population at risk, virulence of the virus and the appearance of a new serotype play a major role in the severity of clinical symptoms.

Conclusion: Dengue fever is a rapidly spreading disease that poses significant health risks, making it one of the mandatory reportable and hospitalization diseases.

ملخص

العنوان: وباء حمى الضنك بالمغرب

المؤلف: بثينة الدكار

المشرف: البروفيسور سخسوخ ياسين

الكلمات الأساسية: بعوض الايديس, حمى, نزيف, وقاية, ناقل.

مقدمة:

حمى الضنك, فيروس مصنف ضمن فئة الفيروسات التي تنتقل عبر المفصليات, يصيب الانسان عن طريق لسع البعوض المنتمي لفصيلة الايديس. الهدف من دراستنا هو معرفة خصائص و مضاعفات هذا الداء و وصف نتائج استبيان ورود حالات حمى الضنك بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط لسنة 2017 اضافة الى تقديم تقرير مفصل عن الحالات المصابة.

ملاحظات :

دراستنا تنقسم الى جزئين, الجزء الاول عبارة عن بحث مرجعي يهدف الى وصف الداء و خصائصه الرئيسية, اما الجزء الثاني يتجلى في استبيان استباقي و صفي لحالتين سريريتين مصابتين بداء حمى الضنك.

النتائج :

تطور ايجابي على مستوى الحالة السريرية و البيولوجية للحالتين اضافة الى انعدام المعدل الفيروسي بالدم مما يؤكد المعطيات المرجعية فيما يخص عدم خطورة الداء بالنسبة للاشخاص البالغين دوى مناعة جيدة.

هذا الداء قد يتسبب ايضا بمضاعفات خطيرة التي قد تهدد حياة المصاب. خصوصا الفئة المعرضة لذلك, حدة فتك الفيروس و ظهور نمط مصلي جديد له تلعب دورا كبيرا في شدة الاعراض السريرية.

خلاصة :

حمى الضنك هي مرض ينتشر بسرعة و يشكل مخاطر صحية كبيرة مما يجعلها من فئة الامراض التي يتوجب الابلاغ عنها و تحتم مراقبة سريرية و اقامة مؤقتة بالمستشفى.



Références

- [1] **Gibbons RV, Vaughn DW.** Dengue: an escalating problem. *BMJ* 2002, 324: 1563–6.
- [2] **World Health Organization.** Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva, Switzerland 1997.
- [3] **Gubler DJ.** Dengue and dengue hemorrhagic fever. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical infectious diseases: pathogens, principles and practice.* Philadelphia: Elsevier–Churchill Livingstone 2006.p. 813–22
- [4] **Healsteads. B .** - Dengue hémorragique. Problème de santé publique et domaine de recherche. *Bull OMS* 1980 , 58 : 375-97.
- [5] **Jean-Paul Gonzalez et Pascal Chaud** , Optimisation de la lutte contre la fièvre dengue dans les DFA/Méthodes et outils de détection du virus et de surveillance de son activité 2003, p : 72-94
- [6] **Henchale . A .putnakjr .** The Dengue viruses. *Clin Microbiol Rev* 1990 , 3 : 376-96.
- [7] **Hayese , Gublerd .** Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Pediatr Infect Dis J* 1992 , 11 : 311-7.
- [8] **Deubel V.** Le virus de la dengue. *Techn Biol* 1990 , 5 : 130-9 .
- [9] **Raymond corriveau,Bernard Philippon , André Yébakima** ,la dengue dans les départements français d'amérique 2003, <https://books.openedition.org/irdeditions/2718>
- [10] **Rodhainf** , Quelques données récentes concernant l'épidémiologie de la dengue. *Bull Acad Natle Mtd* 1992 , 176 : 223-39.

- [11] **Degallier N , Herve JP, Travassos Da Rosa ; A.P.A , Sag.C. *Aedes aegypti* :** importance de sa bioécologie dans la transmission de la dengue et des autres arbovirus. Bull Soc Path Ex 1988 , 81 : 97-110 .
- [12] **Fauran P, Laille M, Moreau J.P,** Etude sur la transmission verticale des virus de la dengue dans le Pacifique Sud. Bull Soc Path 1990 , 83 : 311-6.
- [13] **Guzman M, Harris E.** Dengue. Lancet 2015;385:453–65 .
- [14] **Endy T, Anderson A, Nisalak A,** et al. Determinants of inapparent and symptomatic dengue infection in a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. PLoSNegl Trop Dis 2011,5:e975, <http://www.journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000975>.
- [15] **OMS.** Global Strategy for Dengue prevention and control 2012–2022. OMS 2012 [Accès le 11/10/2015] http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/5_Dengue_SAGE_Apr2013_Global_Strategy.pdf?ua=1.
- [16] **Wilson M, Chen L.** Dengue: update on epidemiology. Curr Infect Dis Rep 2015,17:457.
- [17] **Parc F, Pichon G, Tetaria C ,Louis F, Laigret J.** – La dengue due au virus de type 4 en Polynésie Française. Med Trop (Paris) 1981 ,41 : 93-6.
- [18] **Poli L , Chungue E , Soullignac O,Gestas P , Kuop , Papouin-Rauzy M.** Dengue materno-foetale. Bull Soc Path Ex 1991 , 84 : 513-21.
- [19] **OMS ,** Guide pour le diagnostic, le traitement et la lutte anti-dengue hémorragique". OMS ed., Genève 1987.
- [20] **Monath T.P.** Dengue : the risk to developed and developing countries. Proc Nat Acad Sci USA 1994 , 91 : 2395-400.

- [21] **Chungue E , Deubel V , Cassar O , Laille M , Martin P.M.V.** Molecular epidemiology of dengue 3 viruses and genetic relatedness among dengue 3 strains isolated from patients with mild or severe form of dengue fever in French Polynesia . J Gen Virol 1993 , 74 : 2765-70.
- [22] **Desenclos JC.** Contribution of modelization to our knowledge of the spread of infectious diseases and their prevention . Rev Epidemiol Sante Publique 2006 , 54:105–9.
- [23] **Anderson RM , May RM .** Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford: Oxford Science Publications 1991 .
- [24] **Thisyakorn U , Nimmannityas ,** Nutritionnal status of children with dengue hemorrhagic fever. Clin Infect Dis 1993 ,16 : 295-7.
- [25] **Guzman M.G , Kouri G.P , Bravo J , Soler M , Vazquezs , Morierl ,** Dengue hemorrhagic fever in Cuba 1981 : a retrospective seroepidemiologic study. Am J Trop Med Hyg 1990 , 42 : 179-84.
- [26] **Chastelc .** Comment la dengue est-elle devenue une maladie mortelle ? In "Histoire des virus de la Variole au Sida". Paris, Boubte 1992 , 233-51.
- [27] **Monlune, Zeller H., Le Guenno B, Traore-Lamizanam., Hervy J.P, Adam F., Ferrara L , Fonteville D.,Sylla R., Mondo M., Digoutte J.P.** - Surveillance de la circulation des arbovirus d'inttr& mddical dans la rtgion du Stntgal Oriental. Bull Soc Path Ex 1993 , 86 : 21-8.
- [28] **OMS -** Dengue hémorragique : augmentation du nombre de cas dans les Amériques 1980-1987. Bull Epidémiol Hebd 1990 , 65 : 13-5.
- [29] **Pierre Bienvault ,** la-croix le 22/08/2014 <https://www.la-croix.com/Actualite/France/Un-cas-autochtone-de-dengue-a-ete-detecte-dans-le-Var-2014-08-22-1195324>

- [30] **WHO**. Dengue and dengue haemorrhagic fever. Factsheet No 117, revised May 2008 , Geneva, World Health Organization 2008 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>).
- [31] **Adams B , Holmes EC, Zhang C, Mammen Jr MP, Nimmannitya S, Kalayanarooj S**, et al. Cross-protective immunity can account for the alternating epidemic pattern of dengue virus serotypes circulating in Bangkok. *Proc Natl Acad Sci US A* 2006 , 103:14234–910, 1073.
- [32] **Hubert B, Halstead SB**. Dengue 1 virus and dengue hemorrhagic fever, French Polynesia 2001 . *Emerg Infect Dis* 2009 , 15:1265.
- [33] **World Health Organization** . Global strategy for dengue prevention and control 2012–2020 . 20 Avenue Appia , 1211 Geneva 27, Switzerland: WHO Press, World Health Organization 2012 , 14 www.who.int.
- [34] **Kuhn JH, Peters CJ**. Arthropod-borne and rodent-borne virus infections. In: **Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J**, editors. *Harrison’s principles of internal medicine*. 19 edn. New York, NY: McGraw-Hill 2014, <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&ionid=79739575> .[Accessed 16 March 2018].
- [35] **Wahala WPM, de Silva AM**. The human antibody response to dengue virus infection. *Viruses* 2011 , 3(12):2374–95.
- [36] **WHO**, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases . *Dengue: guidelines for diagnosis , treatment , prevention and control: new edition* . Geneva: World Health Organization 2009.
- [37] **Halstead SB**. Dengue: the syndromic basis to pathogenesis research. Inutility of the 2009 WHO case definition. *Am J Trop Med Hyg* 2013, 88: 212–15.

- [38] **WHO-SEARO.** Chapter 4: clinical manifestations and diagnosis In: Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue hemorrhagic fever 2011 , 17–22 .
- [39] **Kalayanarooj S .** Clinical manifestations and management of dengue/DHF/DSS . Trop Med Health 2011 , 39(4 Suppl):83–7.
- [40] **Gubler DJ.** Dengue/dengue hemorrhagic fever : the emergence of a global health problem . Emerg Infect Dis 1995, 2:55–7.
- [41] **Halstead SB, Nimmannitya S, Cohen SN.** Observations related to the pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. IV. Relationship of disease severity to antibody response and viruses isolated. Yale J Biol Med 1970 , 42:311–28 .
- [42] **Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME.** Dengue virus pathogenesis: an integrated view. Clin Microbiol Rev 2009 , 22(4):564–81.
- [43] **Rothman AL, Ennis FA.** Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever. Virology 1999 , 257:1–6.
- [44] **Kalayanarooj S, Nimmannitya S.** Is dengue severity related to nutritional status ? Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005 , 36 : 378-84.
- [45] **Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D,** et al. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. J Clin Virol 2007 , 39 : 76-81.
- [46] **World Health Organization.** Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edn. Geneva, Switzerland: WHO 1997.
- [47] **Basuki PS, Budiyanto, Puspitasari D, Husada D, Darmowandowo W, Ismoedijanto,** et al. Application of revised dengue classification criteria as a severity marker of dengue viral infection in Indonesia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2010 , 41:1088–94.

- [48] **Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al.** Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries . *Trop Med Int Health* 2011 , 16(8):936–48.
- [49] **World Health Organization,** Dengue guidelines for diagnosis treatment, prevention and control WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1/2009, 1–144.
- [50] **WHO ,** Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control, 2nd ed. Geneva, World Health Organization 1997.
- [51] **Halsey ES, Williams M, Laguna-Torres VA, Vilcarromero S, Ocana ~ V, Kochel TJ, et al.** Occurrence and correlates of symptom persistence following acute dengue fever in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2014 , 90(3):449–56.
- [52] **Saito M, Oishi K, Inoue S, Dimaano EM, Alera MT, Robles AM, et al.** Association of increased platelet associated immunoglobulins with thrombocytopenia and the severity of disease in secondary dengue virus infections. *Clin Exp Immunol* 2004 , 138:299–303.
- [53] **De Castro RA, de Castro JA, Barez MY, Frias MV, Dixit J, Genereux M.** Thrombocytopenia associated with dengue hemorrhagic fever responds to intravenous administration of anti-D (Rh (o)-D) immune globulin. *Am J Trop Med Hyg* 2007, 76(4):737–42 .
- [54] **Beatty RP, Puerta-Guardo H, Killingbeck S, Glasner D, Harris E.** Dengue virus non-structural protein 1 triggers endothelial permeability and vascular leak that can be inhibited by anti-NS1 antibodies. *Sci Transl Med* 2015 , 7:304ra141.
- [55] **Modhiran N, Watterson D, Panetta AK, Sester DP, Liu L, Muller DA, et al .** Dengue virus NS1 is a viral toxin that activates cells via TLR4 and disrupts endothelial cell monolayer integrity. *Sci Transl Med* 2015 , 7:304ra142.

- [56] **Kalayanarooj S** . Standardized clinical management: evidence of reduction of dengue hemorrhagic fever case-fatality rate in Thailand. *Dengue Bull* 1999 , 23:10–6 .
- [57] **Seneviratne SL, Malavige GN, de Silva HJ**. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006 , 100:608–14 .
- [58] **Winnie Covo, Louis Loutan** , La dengue menace l'Europe ,faut-il en avoir peur 2012 , <https://www.planetesante.ch/Magazine/Autour-de-la-maladie/Maladies-infectieuses/La-dengue-menace-l-Europe-faut-il-en-avoir-peur> .
- [59] **Alvarado-Castro VM, Ramirez-Hernandez E, Paredes-Solis S, Legorretasoberaris Jose, Saldana-Herrera VG, Salas-Franco L, et al**. Clinical profile of dengue and predictive severity variables among children at a secondary care hospital of Chipancingo, Guerrero, Mexico: case series. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2016 , 73(4):237–42.
- [60] **Halstead SB, Lum LCS**. Assessing the prognosis of dengue-infected patients. *F1000 Med Rep* 2009 , 1:73.
- [61] **Matheus S, Meynard JB, Lacoste V, et al**. Use of capillary blood samples as a new approach for diagnosis of dengue virus infection. *J Clin Microbiol* 2007 , 45(3):887-90.
- [62] **Chhour YM, Ruble G, Hong R, et al**. Hospital-based diagnosis of hemorrhagic fever, encephalitis and hepatitis in Cambodian children. *Emerging Infect Dis* 2002 , 8 : 485-9.
- [63] **Kliks SC, Nimmanitya S, Nisalak A, Burke DS**. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg* 1988 , 38: 411–19.

- [64] **Simmons CP, Chau TN, Thuy TT**, et al. Maternal antibody and viral factors in the pathogenesis of dengue virus in infants. *J Infect Dis* 2007, 196: 416–24.
- [65] **Bich TD, Pham OK, Hai DH**, et al. A pregnant woman with acute cardiorespiratory failure: dengue myocarditis. *Lancet* 2015, 385: 1260.
- [66] **Hariyanto H, Yahya CQ, Wibowo P, Tampubolon OE**. Management of severe dengue hemorrhagic fever and bleeding complications in a primigravida patient: a case report. *J Med Case Rep* 2016 , 10: 357.
- [67] **Basurko C, Matheus S, Hilderal H**, et al. Estimating the risk of vertical transmission of dengue: a prospective study. *Am J Trop Med Hyg* 2018 , 98: 1826–32.
- [68] **Rowe EK, Leo YS, Wong JG**, et al. Challenges in dengue fever in the elderly: atypical presentation and risk of severe dengue and hospital-acquired infection [corrected]. *PLoS Negl Trop Dis* 2014 , 8: e2777.
- [69] **Ismail NA, Kampan N, Mahdy ZA**, et al. Dengue in pregnancy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006 , 37 : 681-3.
- [70] **Waduge R, Malavige GN, Pradeepan M**, et al. Dengue infections during pregnancy : a case series from Sri Lanka and review of the literature. *J Clin Virol* 2006 , 37 : 27-33.
- [71] **Paixao ES, Costa M, Teixeira MG**, et al. Symptomatic dengue infection during pregnancy and the risk of stillbirth in Brazil 2006 , 12: a matched case-control study. *Lancet Infect Dis* 2017, 17: 957–64.
- [72] **Nascimento LB, Siqueira CM, Coelho GE, Siqueira JB Jr**. Symptomatic dengue infection during pregnancy and livebirth outcomes in Brazil 2007 , 13: a retrospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017, 17: 949–56.

- [73] **Poli L, Chungue E, Soullignac O**, et al. Dengue materno-fetal. À propos de 5 cas observés pendant l'épidémie à Tahiti (1989). *Bull Soc Path Exot* 1991 , 84 : 513-21.
- [74] **Tan PC, Rajasingam G, Devi S**, et al. Dengue infection in pregnancy : prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008 ,111 : 1111-7.
- [75] **Wong M, Shen E**. The utility of liver function tests in dengue. *Ann Acad Med Singapore* 2008 , 37(1):82-83.
- [76] **World Health Organization**. Dengue : guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Chapter 4 Laboratory diagnosis and diagnostic tests 2009 New edition , 89-108
- [77] **Haut Conseil de la Santé Publique**. Stratégie de diagnostic biologique de la dengue. Rapport du groupe de travail 2011 , 1-40
- [78] **Shu P-Y, Huang JH**. Current advances in dengue diagnosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004, 11(4):642-50.
- [79] **Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ**, et al. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992, 30(3):545-51.
- [80] **Harris E, Roberts TG, Smith L**, et al. Typing of dengue viruses in clinical specimens and mosquitoes by single-tube multiplex reverse transcriptase PCR. *J. Clin. Microbiol* 1998 , 36(9):2634-39.
- [81] **Tse C, Capeau J**. Quantification des acides nucléiques par PCR quantitative en temps réel. *Ann Biol Clin* 2003, 61(3):279-93
- [82] **Shu P-Y, Chang S-F, Kuo Y-C**, et al. Development of group- and serotype-specific one-step SYBR green I-based real-time reverse transcription-PCR assay for dengue virus. *J Clin Microbiol* 2003, 41(6):2408-16.

- [83] **Johnson BW, Russell BJ, Lanciotti RS** et al. Serotype-specific detection of dengue viruses in a fourplex real-time reverse transcriptase PCR assay. *J Clin Microbiol* 2005, 43(10):4977-83.
- [84] **Young PR, Hilditch PA, Bletchly C**, et al. An antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay reveals high levels of the dengue virus protein NS1 in the sera of infected patients. *J Clin Microbiol* 2000 , 38(3):1053-57.
- [85] **Xu H, Di B, Pan Y-X**, et al. Serotype 1-specific monoclonal antibody-based antigen capture immunoassay for detection of circulating nonstructural protein NS1 : Implications for early diagnosis and serotyping of dengue virus infections. *J Clin Microbiol* 2006 , 44(8):2872-8.
- [86] **Dussart P, Labeau B, Lagathu G**, et al. Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of dengue virus NS1 antigen in human serum. *Clin Vaccine Immunol* 2006 , 13(11):1185-9.
- [87] **Tricou V, Vu HTT, Quynh NVN**, et al. Comparison of two dengue NS1 rapid tests for sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. *BMC Infect Dis* 2010 , 28, 10:142.
- [88] **Fry SR, Meyer M, Semple MG**, et al. The diagnostic sensitivity of dengue rapid test assays is significantly enhanced by using a combined antigen and antibody testing approach. *PLoS Negl Trop Dis* 2011, 5(6):e1199.
- [89] **Haute Autorité de Santé**. Détection de l'antigène NS1 de la dengue, rapport d'évaluation technique 2009 , 1-52.
- [90] **Lastère S, Goffard N, Teissier A**, et al. Evaluation des tests de détection de l'antigène NS1 au cours de l'épidémie de dengue DEN-4 en Polynésie française. *Bulletin d'information du réseau océanien de surveillance de santé publique* 2010, Ed. Communauté du Pacifique.

- [91] **World Health Organisation.** Diagnostics evaluation series N° 3. Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests 2009 , 1-42.
- [92] **Pelegriño JL.** Summary of dengue diagnostic methods . World Health Organization , Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases 2006 , (unpublished report).
- [93] **Hayese, Gublerd** - Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Pediatr Infect Dis J* 1992 , 11 : 311-7.
- [94] **Nimmannitya S .** - Clinical spectrum and management of dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987 , 18 : 392-7.
- [95] **Roulin G.** - La dengue avec syndrome de choc chez l'enfant , Tahiti. *Thèse médecine, Lille II* 1994.
- [96] **Organisation mondiale de la santé.** Questions-réponses sur les vaccins contre la dengue.
- [97] **Gubler J.** - The global problem of dengue and dengue haemorrhagic fever. *Virus Info. Exch Newslett* 1988 , 5 : 46-7.
- [98] **Chungue E , Spiegel A., Roux J., Laudon F., Cardines R.** Dengue-3 in French Polynesia : preliminary data. *Med J Australia* 1990 , 152 : 557-8.
- [99] **Berard H , Laille M.** - Apropos de 40 cas de dengue (sérotype 3) survenus dans un camp militaire lors de l'épidémie de Nouvelle-Calédonie 1989. Intérêt de la lutte anti-vectorielle. *Mrd Trop (Paris)* 1990 , 50 : 423-8 .
- [100] **Service Département de désinfection du conseil général** , les moustiques de la dengue pas chez moi 2006 , <http://gps.gf/doc/catalogue/302/les-moustiques-de-la-dengue-pas-chez-moi/>.

- [101] **INVS**. Dengue : maladies à déclaration obligatoire. Points sur les connaissances et conduite à tenir. http://www.invs.sante.fr/dengue/point_connaissances.htm .
- [102] **SMV et SFP**, Société de médecine des voyages et Société française de parasitologie 2010 . Recommandations de bonne pratique – Texte court : « protection personnelle anti-vectorielle ou protection contre les insectes piqueurs et les tiques ».
- [103] **InVS**, Institut de veille sanitaire (2012b). Recommandation sanitaires pour les voyageurs 2012. Bulletin épidémiologique hebdomadaire , 20-21 , 223-253.
- [104] **ARS Corse**. Les maladies à transmission vectorielle. [En ligne], <http://www.ars.corse.sante.fr/Dengue-et-Chikungunya.120081.0.html>, consulté le 06/03/2012. Au vieux campeur. Spirale anti-moustique boîte. [En ligne], <http://www.auvieuxcampeur.fr/terre/protection-et-hygiene-de-la-personne/protection-antiinsecte/repulsif-atmospherique/spirale-anti-moustiques.html>, consulté le 10/06/2012.
- [105] **World Health Organization**. Media center: Dengue and Severe Dengue. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/> / (Updated Apr 2017. Accessed 20th Dec 2017.
- [106] **Dengue Epidemiology, Centers for Disease Control and Prevention**, Available at: <https://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/index.html> [Accessed 20th Dec 2017].
- [107] **World Health Organization**. Dengue and severe dengue. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/> . Accessed 20th Dec 2017.
- [108] **Guzman MG, Kouri G**. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2002 , 2:33-42.
- [109] **Chan M, Johansson M**. The incubation periods of dengue viruses. *PLoS ONE* 2012, 7:e50972.

- [110] **World Health Organization.** Dengue : Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1. World Health Organization 2009. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>. Accessed 20th Dec 2017.
- [111] **McCallum JE.** Military medicine from ancient times to the 21st century: Dengue fever. California, USA :ABC-CLIO, Inc 2008.
- [112] **Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al.** The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013, 496:504-7.
- [113] **Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, et al.** Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis* 2012 , 6:e1760.
- [114] **Bennouna A, Balenghien T, El Rhaffouli H, Schaffner F, Garros C, Gardès L, et al.** First record of *Stegomyia albopicta* (= *Aedes albopictus*) in Morocco: a major threat to public health in North Africa? *Med Vet Entomol* 2017, 31(1):102-6.
- [115] **WHO** , Dengue, countries or areas at risk 2013 Geneva 2014, Available from: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_DengueTransmission_ITHRiskMap.png. Accessed 20th Dec 2017.
- [116] **Fred Were,** The dengue situation in Africa *Paediatr Int Child Health* 2012 , 32(s1):18-21.
- [117] **Phillips ML, Dengue reborn:** widespread resurgence of a resilient vector. *Environ Health Perspect* 2008, 116(9):A382-8.
- [118] **WHO** , Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases. World Health Organization. 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland 2013.

- [119] **Degallier N, Favier C, Boulanger JP, Menkes C**, Imported and autochthonous cases in the dynamics of dengue epidemics in Brazil. *Revista de Saúde Pública* 2009, 43:1-7.
- [120] **Hu W, Clements A, Williams G, Tong S, Mengersen K**, Spatial patterns and socioecological drivers of dengue fever transmission in Queensland, Australia . *Environmental Health Perspectives* 2012 , 120:260.
- [121] **Huang X, Williams G, Clements ACA, Hu W**, Imported Dengue Cases, Weather Variation and Autochthonous Dengue Incidence in Cairns, Australia . *PLoS ONE* 2013 , 8(12) : e81887.
- [122] **WHO** , <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue> 2018 .
- [123] **Le METL en chiffres, Moroccan Ministry of Equipment and Transport and logistic**, Available at: <http://www.equipement.gov.ma/chiffrescles/Documents/METL-en-chiffres-version-francaise> 2014 . pdf. Accessed 20th Dec 2017.
- [124] **Karla Dieseldorff**, Morocco Becomes Largest Investor in Ivory Coast, *Morocco World News*, January 2016. Available at <https://www.moroccoworldnews.com/2016/01/177085/morocco-becomes-largest-investor-in-ivorycoast/>. Accessed 20th Dec 2017.
- [125] **WHO, Emergencies preparedness**, response Dengue fever-Côte d’Ivoire, *Disease Outbreak News*, 4 August 2017. Available at: <http://www.who.int/csr/don/04-august-2017-dengue-cote-d-ivoire/en/>. Accessed 20th Dec 2017.
- [126] **WHO**, <https://www.who.int/csr/don/04-august-2017-dengue-cote-d-ivoire/fr/2017>.
- [127] **Pierro A, Varani S, Rossini G, Gaibani P, Cavrini F, Finarelli AC. et al.**, Imported cases of dengue virus infection: Emilia-Romagna, Italy 2010, *Clin Microbiol Infect* 2011 , 17:1352-5.
- [128] **Amarasinghe A, Kuritsk JN, Letson GW, Margolis HS**. Dengue virus infection in Africa. *Emerg Infect Dis* 2011, 17: 1349-54.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 36

سنة : 2019

وباء حمى الضنك بالمغرب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2019

من طرف

السيدة بثينة الدكار

المزودة في 11 يوليوز 1994 بتطوان

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : بعوض الايديس؛ حمى؛ نزيف؛ وقاية؛ ناقل

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس
مشرف
عضو
عضو

السيد ميمون زوهدي
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيد ياسين سخسوخ
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيد حسين تليكي
أستاذ في علم الطفيليات
السيدة سعيدة طلال
أستاذة في الكيمياء الحيوية